

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PATRÍCIA POVALUK

**ACURÁCIA DO *BiliUFPR*® - UM ANALISADOR DE BILIRRUBINA
TRANSCUTÂNEA NA AVALIAÇÃO DA ICTERÍCIA NEONATAL**

CURITIBA

2017

PATRICIA POVALUK

**ACURÁCIA DO *BiliUFPR*® - UM ANALISADOR DE BILIRRUBINA
TRANSCUTÂNEA NA AVALIAÇÃO DA ICTERÍCIA NEONATAL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Neonatologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Lúcia Figueiredo Sarquis
Coorientadora: Prof^a. Dr^a Mônica Nunes Lima Cat

CURITIBA

2017

Parecer

A Banca Examinadora, instituída pelo colegiado do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO E DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**, do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após arguir a Mestranda

Patrícia Povaluk

em relação a sua Dissertação de Mestrado intitulada:

**“ACURÁCIA DO BiliUFPR® - UM ANALISADOR DE BILIRRUBINA
TRANSCUTÂNEA NA AVALIAÇÃO DA ICTERÍCIA NEONATAL”**

é de parecer favorável à *Aprovação* da acadêmica, habilitando-a ao título de *Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente*,
Área de Concentração em *Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatal*
Área Específica *Medicina*

Curitiba, 13 de dezembro de 2017

Ana Lúcia Figueiredo Sarquis

Professora Doutora Ana Lúcia Figueiredo Sarquis

Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR
Orientadora e Presidente da Banca Examinadora.

fme

Professora Doutora Mônica Nunes Lima Cat

Professora Associada do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR; Co-Orientadora

Chô

Professora Doutora Cristina Terumy Okamoto

Professora Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Positivo - UP - Primeira Examinadora.

Regina P. G. Vieira - Silva

Professora Doutora Regina Paula Guimarães Vieira Cavalcante da Silva

Professora Associada do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR.
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação - Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPR
Segunda Examinadora

AGRADECIMENTOS

A DEUS

AO PEDRO, MEU MARIDO

À FAMÍLIA

AOS AMIGOS

À PROFESSORA DRA MÔNICA NUNES LIMA CAT

À PROFESSORA DRA ANA LÚCIA SARQUIS

AO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA ESPECIALMENTE À PROFESSORA DRA
REGINA PAULA GUIMARÃES VIEIRA CAVALCANTE DA SILVA

AO DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA ELÉTRICA ESPECIALMENTE AO
PROFESSOR DR MÁRLIO JOSÉ DO COUTO BONFIM E AO MAURÍCIO NARDI

A TODOS OS COLEGAS DE TRABALHO QUE DIRETA OU INDIRETAMENTE
CONTRIBUÍRAM PARA A REALIZAÇÃO DESTE ESTUDO

AOS RECÉM-NASCIDOS PARTICIPANTES DO ESTUDO E AOS SEUS PAIS

RESUMO

A icterícia é um dos problemas mais frequentes em neonatos. A avaliação transcutânea da bilirrubina propicia medidas rápidas, indolores e sem espoliação sanguínea. Entretanto, o alto custo dos bilirrubinômetros dificulta a sua ampla utilização. O objetivo principal deste estudo foi verificar a acurácia do *BiliUFPR*®, analisador transcutâneo de bilirrubina desenvolvido na Universidade Federal do Paraná (UFPR) com materiais nacionais e de baixo custo. Avaliou-se também a acurácia do JM-105®, bilirrubinômetro utilizado na rotina do Serviço de Neonatologia do Complexo Hospital de Clínicas da UFPR (CHC-UFPR) e a possível interferência de algumas características dos recém-nascidos (RN) nas medidas. Material e métodos: Foram avaliados 221 RN, em duas etapas de coleta de dados. Na primeira etapa foram realizadas 105 comparações entre medidas séricas e transcutâneas de bilirrubina realizadas com o *BiliUFPR*®. A partir destes resultados, foram efetuados ajustes técnicos no aparelho, e então procedeu-se a uma nova etapa de coleta de dados. Na segunda etapa, foram incluídas medidas transcutâneas de bilirrubina (BTc) realizadas com o analisador JM-105®. Nesta etapa foram realizadas 185 comparações entre os dois aparelhos, em 101 destas comparações pareadas obteve-se também a bilirrubina sérica (BTs). Para a avaliação da concordância entre as medidas foi aplicado o coeficiente de correlação de Pearson. Resultados: A média da idade gestacional da amostra foi $36,4 \pm 3,0$ semanas, do peso de nascimento $2775,9g \pm 762,1$, 80,1% apresentavam ≤ 3 dias de vida. Inicialmente a correlação entre a BTc realizada com o *BiliUFPR*® com a BTs foi fraca ($r = 0,39$ frontal e $r = 0,41$ esternal). Após os ajustes técnicos no aparelho, a correlação aumentou para 0,57 na frente e 0,58 no esterno e a diferença média entre as medidas foi de -2,1 mg/dL. A acurácia do *BiliUFPR*® foi maior para valores mais baixos de bilirrubina, sendo 8 mg/dL o ponto de corte de melhor acurácia (84,1%). As medidas realizadas com o JM-105® apresentaram coeficiente de correlação de 0,91 com a BTs, com diferença média de 0,1 mg/dL entre as medidas, sendo que estas não sofreram interferência do peso de nascimento e da idade gestacional e pós-natal. O coeficiente de correlação entre os dois aparelhos foi de 0,66. Conclusões: A bilirrubina transcutânea realizada com o *BiliUFPR*® apresentou correlação moderada com a bilirrubina sérica, a melhor acurácia deste aparelho foi para valores baixos de bilirrubina, enquanto o JM-105® apresentou correlação muito forte e acurácia alta em todos os valores avaliados. Faz-se necessário o aprimoramento do *BiliUFPR*® na tentativa de produzir um aparelho com melhor acurácia, e ainda assim custo acessível.

Palavras-chave: bilirrubina transcutânea, icterícia, recém-nascido

ABSTRACT

Jaundice is one of the most common disorders in neonates. Transcutaneous evaluation of bilirubin provides rapid, painless and no blood spoliation measures. However, the high bilirubinometer's cost makes its wide use difficult. The main objective of this study was to verify the accuracy of *BiliUFPR*®, a transcutaneous bilirubin analyzer developed in the Universidade Federal do Paraná (UFPR) with national and low-cost materials. The accuracy of JM-105® bilirubinometer device that is used in the routine of the Serviço de Neonatologia do Complexo Hospital de Clínicas da UFPR (CHC-UFPR) and the possible interference of neonatal characteristics in the transcutaneous bilirubin measurements were also evaluated. Materials and methods: A total of 221 newborns were evaluated in two phases of data collection. In the first phase, 105 comparisons were made between serum and transcutaneous bilirubin measurements performed with *BiliUFPR*®, from these initial results, technical improvements in *BiliUFPR*® were made, and then a second phase of data collection was carried out. In the second phase, transcutaneous bilirubin (BTc) measurements performed with JM-105® were also included. In this phase, 185 comparisons were made between the two devices, in 101 of these comparisons, serum bilirubin (BTs) was also obtained. To analyze the agreement between the measurements, Pearson correlation was applied. Results: The mean gestational age of the sample was 36.4 ± 3.0 weeks, the birth weight was $2775.9 \text{ g} \pm 762.1$, 80.1% were ≤ 3 days of life. Firstly, the correlation between BTc performed with *BiliUFPR*® and BTs was weak ($r = 0.39$ on the forehead and $r = 0.41$ on the sternum). After technical improvements in this device, the correlation increased to 0.57 on the forehead and 0.58 on the sternum and the mean difference between the measurements was -2.1 mg/dL . The accuracy of *BiliUFPR*® was higher for lower bilirubin measurements, 8 mg/dL was the best accuracy cutoff point (84.1%). The measurements performed with JM-105® showed a correlation of 0.91 with BTs, and the mean difference was 0.1 mg/dL . These measurements were not affected by the newborns' weight, gestational and postnatal age. The correlation between the two devices was 0.66. Conclusions: Transcutaneous bilirubin performed with *BiliUFPR*® showed a moderate correlation with serum bilirubin, however the highest accuracy was for lower bilirubin values, while JM-105® device showed a very strong correlation between serum and transcutaneous measurements and high accuracy in all values evaluated. Improvements in *BiliUFPR*® device will be necessary in order to produce a more accurate device and still within an affordable cost.

Key words: transcutaneous bilirubin, jaundice, newborn

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	_	Alojamento Conjunto
AIG	_	Adequado para a Idade Gestacional
AAP	_	Academia Americana de Pediatria
BD	_	Bilirrubina Direta
BI	_	Bilirrubina Indireta
BT	_	Bilirrubina Total
BTc	_	Bilirrubina transcutânea
BTs	_	Bilirrubina sérica
CD	_	Coombs Direto
CEP	_	Comitê de Ética em Pesquisa
CHC - UFPR	_	Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
CI	_	Coombs Indireto
CO	_	Monóxido de Carbono
DM	_	Diabetes Mellitus
DNA	_	Ácido Desoxirribonucléico
DP	_	Desvio Padrão
DUM	_	Data da Última Menstruação
<i>ETCOc</i>	_	<i>End-tidal Carbono Monoxide Concentrations</i>
EUA	_	Estados Unidos da América
FDA	_	<i>Food and Drug Administration</i>
Fe	_	Ferro
GA	_	Georgia
GIG	_	Grande para a Idade Gestacional
G6PD	_	Glicose-6-fosfato-desidrogenase
GIG	_	Grande para a Idade Gestacional
Hb	_	Hemoglobina
HbO2	_	Oxyhemoglobina
HPLC	_	Cromatografia Líquida de Alto Desempenho
IgG	_	Imunoglobulina G
IgM	_	Imunoglobulina M

JM	– <i>Jaundice meter</i>
LCD	– <i>Liquid Crystal Display</i>
LED	– <i>Light Emitting Diode</i>
Ltd	– <i>Limited</i>
ppm	– partes por milhão
PIG	– Pequeno para a Idade Gestacional
Rh	– Sistema <i>Rhesus</i>
RN	– Recém-nascido (s)
RNPT	– Recém-nascido (s) prematuro (s)
RNT	– Recém-nascido (s) à termo
SBP	– Sociedade Brasileira de Pediatria
T4	– Tiroxina
TCLE	– Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TS	– Tipagem Sanguínea
TSH	– Hormônio Estimulante da Tireóide
UFPR	– Universidade Federal do Paraná
UGT1A1	– Difosfato Uredil Glicuronil Transferase
USB	– <i>Universal Serial Bus</i>
UTIN	– Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VPN	– Valor Preditivo Negativo
VVP	– Valor Preditivo Positivo
μmol/L	– micromol / litro
μW/cm ² /nm	– micro watts / centímetro quadrado / nanômetro

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 -	NOMOGRAMA DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE HIPERBILIRRUBINEMIA DE ACORDO COM A DOSAGEM DE BILIRRUBINA SÉRICA PARA RÉCEM-NASCIDOS A PARTIR DE 35 SEMANAS DE IDADE GESTACIONAL E PESO DE NASCIMENTO ACIMA DE 2.000 GRAMAS	30
GRÁFICO 2 -	PRINCIPAIS CROMÓFOROS DA PELE HUMANA: ESPECTRO DE ABSORÇÃO DA HEMOGLOBINA (HB), OXYHEMOGLOBINA (HBO ₂), BILIRRUBINA E MELANINA.....	38
GRÁFICO 3 -	COMPONENTES DA DERME NO PROCESSO DE REFLEXÃO AO LONGO DO COMPRIMENTO DE ONDA.....	43
GRÁFICO 4 -	CORRELAÇÃO ENTRE A BILIRRUBINA SÉRICA E A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA FRONTAL REALIZADA COM O <i>BILIUFPR</i> ® (PRIMEIRA FASE)	67
GRÁFICO 5 -	CORRELAÇÃO ENTRE A BILIRRUBINA SÉRICA E A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA ESTERNAL REALIZADA COM O <i>BILIUFPR</i> ® (PRIMEIRA FASE)	67
GRÁFICO 6 -	CORRELAÇÃO ENTRE A BILIRRUBINA SÉRICA E A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA FRONTAL REALIZADA COM O <i>BILIUFPR</i> ® (SEGUNDA FASE)	69
GRÁFICO 7 -	CORRELAÇÃO ENTRE A BILIRRUBINA SÉRICA E A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA ESTERNAL REALIZADA COM O <i>BILIUFPR</i> ® (SEGUNDA FASE)	69
GRÁFICO 8 -	CORRELAÇÃO ENTRE A BILIRRUBINA SÉRICA E A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA ESTERNAL REALIZADA COM O JM - 105®.....	70
GRÁFICO 9 -	CORRELAÇÃO ENTRE A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA FRONTAL REALIZADA COM O	

	<i>BILIUFPR®</i> (SEGUNDA FASE) COM A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA REALIZADA PELO JM-105®.....	71
GRÁFICO 10 -	CORRELAÇÃO ENTRE A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA ESTERNAL REALIZADA COM O <i>BILIUFPR®</i> (SEGUNDA FASE) COM A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA REALIZADA PELO JM-105®.....	71
GRÁFICO 11-	BLAND-ALTMAN - DIFERENÇA MÉDIA ENTRE A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA ESTERNAL (<i>BILIUFPR®</i>) E A BILIRRUBINA SÉRICA.....	72
GRÁFICO 12 -	BLAND-ALTMAN - DIFERENÇA MÉDIA ENTRE A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA ESTERNAL (JM - 105®) E A BILIRRUBINA SÉRICA.....	73
GRÁFICO 13 -	BLAND-ALTMAN - DIFERENÇA MÉDIA ENTRE A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA ESTERNAL (JM - 105®) E A BILIRRUBINA SÉRICA PARA VALORES ACIMA DE 14 mg/dL	73

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA.....	65
TABELA 2 -	MÉDIAS DAS MEDIDAS DE BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA FRONTAL E ESTERNAL REALIZADAS COM O <i>BILIUFPR</i> ® E DA BILIRRUBINA SÉRICA NA PRIMEIRA FASE DO ESTUDO	66
TABELA 3 -	MÉDIAS DAS MEDIDAS DE BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA REALIZADAS COM O <i>BILIUFPR</i> ® (FRONTAL E ESTERNAL), COM O JM-105® E DA BILIRRUBINA SÉRICA.....	68
TABELA 4 –	ACURÁCIA DO <i>BILIUFPR</i> ® EM DETECTAR A BILIRRUBINA SÉRICA EM NÍVEIS DE CORTE DE 8 A 13 mg/dL	74
TABELA 5 -	ACURÁCIA DO JM-105® EM DETECTAR A BILIRRUBINA SÉRICA EM NÍVEIS DE CORTE DE 8 A 14 mg/dL	75
TABELA 6 -	MEDIANA DOS DELTAS DAS MEDIDAS DE BILIRRUBINA (<i>BILIUFPR</i> ® E SÉRICA) DE ACORDO COM AS CARACTERÍSTICAS DOS NEONATOS	76
TABELA 7 -	MEDIANA DOS DELTAS DAS MEDIDAS DE BILIRRUBINA (JM-105® E SÉRICA) DE ACORDO COM AS CARACTERÍSTICAS DOS NEONATOS.....	77

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ZONAS DÉRMICAS DE KRAMER (BILIRRUBINA MÉDIA, MÍNIMO E MÁXIMO)	20
FIGURA 2 - JM – 105®	40
FIGURA 3 - <i>BILICHECK</i> ®.....	41
FIGURA 4 - <i>BILICARE</i> ®	42
FIGURA 5 - <i>BILIUFPR</i> ®.....	42
FIGURA 6 - DIAGRAMA BÁSICO DE FUNCIONAMENTO DO <i>BILIUFPR</i> ®...	44
FIGURA 7 - DESCRIÇÃO GERAL DA AMOSTRA	56
FIGURA 8 - DESCRIÇÃO GERAL DAS ETAPAS DE COLETA DE DADOS..	57

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE HIPERBILIRRUBINEMIA GRAVE EM RECÉM-NASCIDOS A PARTIR DE 35 SEMANAS DE IDADE GESTACIONAL	33
--	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 OBJETIVOS.....	18
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 HISTÓRIA DA ICTERÍCIA	19
2.2 METABOLISMO DA BILIRRUBINA	20
2.2.1 Produção de bilirrubina	20
2.2.2 Transporte e captação hepática da bilirrubina	21
2.2.3 Conjugação e excreção da bilirrubina	21
2.3 CAUSAS DE ICTERÍCIA	22
2.3.1 Icterícia fisiológica.....	22
2.3.2 Icterícia associada ao aleitamento materno	23
2.3.3 Icterícia devido à hemólise	24
2.3.4 Coleções sanguíneas extravasculares.....	28
2.3.5 Policitemia.....	28
2.3.6 Deficiência ou inibição da conjugação de bilirrubina	29
2.4 FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE HIPERBILIRRUBINEMIA SIGNIFICATIVA	29
2.5 AVALIAÇÃO DA ICTERÍCIA NEONATAL.....	36
2.5.1 Aparelho de medida transcutânea de bilirrubina – <i>Minolta JM-105®</i>	39
2.5.2 Aparelho de medida transcutânea de bilirrubina - <i>Bilicheck®</i>	40
2.5.3 Aparelho de medida transcutânea de bilirrubina - <i>Bilicare®</i>	41
2.5.4 Aparelho de medida transcutânea de bilirrubina - <i>BiliUFPR®</i>	42
2.5.5 Utilidade da medida transcutânea da bilirrubina	44
2.6 CONDUTA TERAPÊUTICA NA ICTERÍCIA NEONATAL	48
2.6.1 Medidas gerais	48

2.6.2 Fototerapia	48
2.7 ENCEFALOPATIA BILIRRUBÍNICA	50
3 MATERIAL E MÉTODOS	53
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	53
3.2 HIPÓTESE DE ESTUDO	53
3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	53
3.4 POPULAÇÃO FONTE	54
3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	54
3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	55
3.7 POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	55
3.8 AMOSTRA E TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM.....	56
3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO	57
3.10 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO	59
3.11 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS	61
3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	61
3.13 ÉTICA EM PESQUISA.....	62
3.14 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA	63
3.15 FOMENTO PARA A PESQUISA E INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES.....	63
4 RESULTADOS	64
4.1 DESCRIÇÃO GERAL DAS CARACTERÍSTICAS DOS NEONATOS QUE CONSTITUÍRAM A AMOSTRA	64
4.2 COMPARAÇÃO ENTRE AS MEDIDAS SÉRICAS E TRANSCUTÂNEAS DE BILIRRUBINA OBTIDAS COM O <i>BILIUFPR</i> ® DURANTE A PRIMEIRA FASE DO ESTUDO.	66
4.3 COMPARAÇÃO ENTRE AS MEDIDAS SÉRICAS E TRANSCUTÂNEAS DE BILIRRUBINA OBTIDAS COM O <i>BILIUFPR</i> ® E COM O JM-105® DURANTE A SEGUNDA FASE DO ESTUDO	68
4.4 ANÁLISE DE BLAND-ALTMAN	72

4.5 ACURÁCIA DO <i>BILIUFPR</i> ® E DO JM-105® EM DETECTAR A BILIRRUBINA SÉRICA PARA CORTE DE VALORES DE 8 A 14mg/dL	74
4.6 MEDIANA DOS DELTAS DAS MEDIDAS DE BILIRRUBINA DE ACORDO COM AS CARACTERÍSTICAS DOS NEONATOS	75
5 DISCUSSÃO	78
6 CONCLUSÕES	88
CONSIDERAÇÕES FINAIS	89
REFERÊNCIAS.....	90
APÊNDICES	102
APÊNDICE 1 – TCLE	103
APÊNDICE 2 – PROTOCOLO DE PESQUISA.....	105
ANEXOS	107
ANEXO 1 – CURVAS DE CRESCIMENTO DE FENTON (2013).....	108
ANEXO 2 – NOMOGRAMA DE RISCO PARA HIPERBILIRRUBINEMIA.....	110
ANEXO 3 – <i>GUIDELINE</i> PARA FOTOTERAPIA EM RECÉM-NASCIDOS INTERNADOS A PARTIR DE 35 SEMANAS DE IDADE GESTACIONAL	111
ANEXO 4 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	112

1 INTRODUÇÃO

A icterícia é um dos problemas mais frequentes no período neonatal e corresponde à expressão clínica da hiperbilirrubinemia, que é definida como a concentração sérica de bilirrubina indireta (BI) acima de 1,5 mg/dL ou de bilirrubina direta (BD) acima de 1,5 mg/dL, desde que a BD represente mais do que 10% do valor de bilirrubina total (BT). Aproximadamente 98% dos recém-nascidos (RN) apresentam níveis séricos de BI acima de 1,0 mg/dL durante a primeira semana de vida (ALMEIDA; DRAQUE; NADER, 2014). Os termos hiperbilirrubinemia e icterícia não devem ser utilizados como sinônimos. O primeiro refere-se a um acréscimo na concentração de bilirrubina sérica, enquanto o segundo é um termo descritivo utilizado para definir a coloração amarelada da pele e do tecido celular subcutâneo, resultado do aumento da concentração de bilirrubina (KAPLAN; HAMMERMAN, 2013). A palavra icterícia (*icterus*) deriva do francês “jaune” que significa amarelo, este também originou o termo em inglês “jaundice” (TORRES *et al.*, 2012).

A icterícia costuma manifestar-se clinicamente quando a hiperbilirrubinemia indireta atinge níveis séricos superiores a 5 mg/dL, o que acontece em aproximadamente 60% dos recém-nascidos a termo (RNT) e em 80% dos recém-nascidos prematuros (RNPT) na primeira semana de vida. Em cerca de 20% dos neonatos em aleitamento materno esta pode permanecer por três a quatro semanas e, em torno de 30 a 40% dos RN, ocorre níveis de BT maior ou igual a 5 mg/dL (DRAQUE; ALMEIDA, 2015; MAISELS, *et al.*, 2014).

A destruição normal dos eritrócitos circulantes contribui com cerca de 75% da produção diária de bilirrubina no RN. Os eritrócitos senescentes são destruídos e removidos pelo sistema reticuloendotelial, onde a fração heme das hemácias é catabolizada e convertida em bilirrubina. O catabolismo de 1 grama de hemoglobina produz cerca de 35mg de bilirrubina. Os outros 25% de bilirrubina provêm de outras proteínas contendo heme, da hemoglobina liberada na eritropoiese ineficaz e de heme livre. A hiperbilirrubinemia indireta, na maioria das vezes, reflete uma adaptação neonatal ao metabolismo da bilirrubina, sendo denominada de icterícia fisiológica. Por outro lado, a liberação acelerada de hemoglobina das hemácias é a causa da hiperbilirrubinemia na isoimunização (incompatibilidade do Sistema *Rhesus* (Rh) e ABO), anormalidades bioquímicas do eritrócito (deficiência de glicose-6-fosfato

desidrogenase (G6PD) e de piruvatoquinase), morfologia anormal do eritrócito como na esferocitose hereditária, nos sequestros de sangue que podem estar presentes ao nascimento como céfalo-hematomas, hematomas, equimoses e devido à policitemia (MAISELS, 2007).

Os níveis de bilirrubina, quando alcançam concentrações elevadas, principalmente em decorrência de um processo patológico, podem ser lesivos ao cérebro e ocasionar o quadro de encefalopatia bilirrubínica, que ao exame anatomopatológico caracteriza-se pela coloração amarelada dos glânglios da base, denominado *Kernicterus*. Enquanto em países desenvolvidos a incidência de *Kernicterus* varia de 0,6 a 2,7 casos para 100.000 nascidos vivos, para Kuzniewicz *et al.* (2014), em países em desenvolvimento essa incidência é cerca de 100 vezes maior. No Brasil, entre 2004 e 2013, anualmente, a icterícia e/ou doença hemolítica ou o *Kernicterus* foram descritos como causa básica de óbito em cerca de 160 a 280 óbitos neonatais. Destes óbitos, cerca de 100 RN eram de termo, os quais metade eram da região nordeste e um terço da região norte, ocorrendo 76% das mortes até o sexto dia de vida. Para cada RN que evolui a óbito, vários sobrevivem com sequelas neurológicas, desconhecendo-se a real magnitude deste problema em nosso país (DRAQUE; ALMEIDA, 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

A identificação correta dos neonatos com risco de evoluir para hiperbilirrubinemia grave e, conseqüentemente, encefalopatia bilirrubínica é essencial no manejo da icterícia neonatal. A avaliação do risco de progressão para hiperbilirrubinemia significativa é atualmente realizada por meio da utilização de nomogramas específicos. O nomograma de Buthani, Johnson e Sivieri (1999, p. 9) é o mais difundido, indicado entre outros, pelo *guideline* da Academia Americana de Pediatria (AAP), pelo *guideline* britânico, assim como pelas orientações do Departamento de Neonatologia da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2004; MAISELS *et al.*, 2009; NICE, 2010; FERREIRA *et al.*, 2012; ALMEIDA; DRAQUE, 2012).

A icterícia por hiperbilirrubinemia indireta apresenta progressão cefalocaudal. Em RNT saudáveis, a constatação de icterícia somente na face (zona 1 de Kramer) está associada a valores de BI que variam de 4-8 mg/dL, enquanto a presença de icterícia desde a cabeça até o umbigo (zona 2) corresponde a valores de 5 a 12 mg/dL. Já pacientes de termo com icterícia até os joelhos (zona 3) podem apresentar BI superior a 15 mg/dL. A avaliação da bilirrubinemia é o fator mais importante no manejo

da icterícia neonatal, entretanto a visualização da icterícia é imprecisa e depende da experiência do profissional, da pigmentação da pele do RN e da luminosidade do ambiente em que este é examinado, sendo subestimada em peles pigmentadas e em ambientes muito claros, e prejudicada em locais com pouca luz. Apenas a estimativa clínica não é suficiente para detectar os pacientes com BI ≥ 12 mg/dL (icterícia ao nível ou abaixo da linha do umbigo), recomendando-se a dosagem da bilirrubina sérica ou transcutânea (DRAQUE; ALMEIDA, 2015).

As condutas terapêuticas para prevenir a neurotoxicidade da bilirrubina, incluindo a fototerapia e a exsanguíneotransfusão, são baseadas na medida sérica de bilirrubina. De modo semelhante, a previsão de hiperbilirrubinemia significativa é realizada pela representação gráfica de nomogramas baseados no valor da bilirrubina e nas horas de vida pós-natal do RN (KAPLAN; HAMMERMAN, 2013).

O advento da tecnologia de avaliação transcutânea da bilirrubina tem revolucionado o processo de triagem da icterícia neonatal. A primeira geração dos aparelhos de avaliação transcutânea de bilirrubina surgiu na década de 1980, o *Minolta Bilirubinometer®* (Minolta Câmera Co, Japão), este apenas correlacionava a intensidade da cor amarelada da pele com a bilirrubinemia. Posteriormente, o desempenho dos pesquisadores resultou no desenvolvimento de equipamentos mais precisos, que utilizam princípios de reflectância espectrofotométrica na determinação da bilirrubinemia, propiciando medidas rápidas, indolores e corroborando para a redução da necessidade de coletas sanguíneas na avaliação da icterícia neonatal (KAPLAN; HAMMERMAN, 2013).

O uso restrito dos bilirrubinômetros transcutâneos devido ao custo elevado dos aparelhos, motivaram a realização deste estudo, que fez a análise da acurácia de um analisador não invasivo de bilirrubina, desenvolvido pelo Departamento de Engenharia Elétrica e Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná (UFPR), com material e componentes nacionais, de custo muito inferior aos aparelhos importados disponíveis atualmente no mercado, e que, similarmente a estes, estima a bilirrubinemia por meio da análise espectral da pele.

1.1 OBJETIVOS

- a) Verificar a acurácia do *BiliUFPR*® na avaliação da icterícia neonatal, comparando a medida transcutânea da bilirrubina realizada com este aparelho, por meio da análise espectral da pele, com a dosagem sérica.
- b) Verificar a concordância entre as medidas transcutâneas de bilirrubina realizadas com o *BiliUFPR*® e as medidas realizadas com o JM-105® (*Dräger*).
- c) Verificar a acurácia do JM-105® (*Dräger*) em detectar a bilirrubina sérica.
- d) Avaliar se as variáveis peso de nascimento, idade gestacional, idade pós-natal, sexo e presença de fatores de risco para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia significativa interferem nas medidas transcutâneas de bilirrubina realizadas com o *BiliUFPR*®.
- e) Avaliar se as variáveis peso de nascimento, idade gestacional e idade pós-natal interferem nas medidas transcutâneas de bilirrubina realizadas com o JM-105® (*Dräger*).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRIA DA ICTERÍCIA

Durante séculos, a icterícia neonatal (*icterus neonatorum*) tem sido observada em RN. No ano de 1724, Juncker, na *Conspectus Medicinae Theoreticopraticae*, começou a fazer distinção entre a "icterícia verdadeira" e a "coloração ictérica dos neonatos imediatamente após o nascimento". Em 1785 Jean Baptiste Thimote recebeu um prêmio da Universidade de Paris devido seu estudo que descreveu o curso clínico de dez RN com icterícia. Em 1875, Orth observou durante autópsias, a presença de coloração amarelada nos núcleos da base de crianças que tiveram icterícia grave, o que em 1903 foi denominado de *Kernicterus* por Schmorl. Em 1958, uma enfermeira do berçário do Hospital Geral de Rothford, Essex na Inglaterra, relatou "um aparente desaparecimento da pigmentação amarela da pele dos recém-nascidos ictéricos quando eram expostos à luz solar" (ORTH, 1875; HANSEN, 2000; LAUER; SPECTOR, 2011).

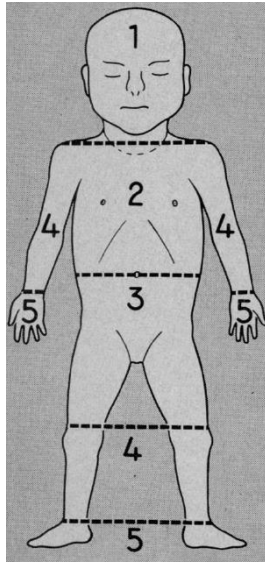
O primeiro método científico para determinar a coloração da pele em neonatos ictéricos foi descrito em 1925 por Rowntree e Brown. Eles desenvolveram um "tintômetro" de pele com nove intensidades de cores, que ajudava a determinar a intensidade da coloração da pele do RN relacionada à icterícia, cianose, pletora e pigmentação da pele (ROWNTREE; BROWN, 1925).

Em 1941 Davidson *et al.* fizeram a primeira associação entre o grau e a aparência da icterícia com a bilirrubina sérica. Para padronizar a observação da icterícia em neonatos eles utilizavam o clareamento da língua do neonato com um depressor de língua transparente (DAVIDSON; MERRIT; WEECH, 1941).

Em 1960 foi desenvolvido por Gosset, um instrumento simples, denominado icterômetro, que estimava a intensidade da coloração amarelada da pele do RN (GOSSET, 1960).

No final de 1960 Kramer descreveu a progressão cefalocaudal da icterícia, dividindo o corpo do RN de termo em cinco zonas, associando estas zonas com a concentração de bilirrubina sérica (KRAMER, 1969), (Figura 1).

FIGURA 1: ZONAS DÉRMICAS DE KRAMER (BI MÉDIA, MÍNIMO E MÁXIMO)



Zona 1: cabeça e pescoço ($5,9 \pm 0,3$ de 4,3 a 7,8 mg/dL).

Zona 2: até cicatriz umbilical ($8,9 \pm 1,7$ de 5,4 a 12,2 mg/dL).

Zona 3: até joelhos e cotovelos ($11,8 \pm 1,8$ de 8,1 a 16,5 mg/dL).

Zona 4: até tornozelos e punhos ($15 \pm 1,7$ de 11,1 a 18,8 mg/dL).

Zona 5: plantas dos pés e palmas das mãos (BI superior a 15 mg/dL).

FONTE: Kramer (1969).

Em 1980 surgiu a primeira geração de bilirrubinômetro, desenvolvido por pesquisadores japoneses em associação com *Minolta Camera Company Ltd.* Instrumento este que estimava a bilirrubina sérica por meio da medida da bilirrubina transcutânea (YAMANOUCHI; YAMAUCHI; IGARASHI, 1980).

2.2 METABOLISMO DA BILIRRUBINA

2.2.1 Produção da bilirrubina

A bilirrubina origina-se das proteínas que contêm o grupo heme no sistema retículoendotelial. O anel heme das proteínas é oxidado pelas células do sistema retículoendotelial em biliverdina, pela ação da enzima microssômica heme-oxigenase. Esta reação libera monóxido de carbono (CO), que é excretado via pulmonar, e ferro (Fe), que é reutilizado. A biliverdina formada nesta reação é então reduzida à bilirrubina, pela ação da biliverdina-redutase (KIRK, 2008).

2.2.2 Transporte e captação hepática da bilirrubina

Após deixar o sistema reticuloendotelial, a bilirrubina é transportada no plasma ligando-se à albumina de maneira reversível. A bilirrubina não conjugada liga-se à albumina fortemente, em um sítio de ligação primário (de alta afinidade), assim como em um sítio de ligação secundária (de baixa afinidade). As células parenquimatosas do fígado possuem uma capacidade seletiva e altamente eficiente de remover do plasma a bilirrubina não conjugada. Quando o complexo bilirrubina-albumina alcança a membrana plasmática do hepatócito, a bilirrubina, mas não a albumina, é transferida para o hepatócito através da membrana celular. No interior do hepatócito, a bilirrubina liga-se principalmente à ligandina e possivelmente à outras proteínas de ligação (MAISELS, 2007).

2.2.3 Conjugação e excreção da bilirrubina

A bilirrubina, devido à sua conformação ligada ao hidrogênio é apolar e insolúvel em soluções aquosas, devendo ser convertida em seu componente hidrossolúvel para que possa ser excretada. Esse processo ocorre quando a bilirrubina é enzimaticamente combinada a um açúcar, o ácido glicurônico, por meio da ação da enzima uredil difosfato-glicuronil-transferase (UGT1A1), produzindo os compostos monoglicuronídeo e diglicuronídeo de bilirrubina, que são hidrossolúveis e polares o suficiente para serem excretados na bile ou filtrados através dos rins (MAISELS, 2006; LAUER; SPECTOR, 2011).

Após o processo de conjugação, a bilirrubina é excretada nos canalículos biliares pelas células hepáticas. Quando atinge o intestino delgado, a maioria da bilirrubina conjugada é convertida, por meio da ação das bactérias intestinais, em urobilinogênio, entretanto uma parte é hidrolisada pela ação da enzima betaglicuronidase em bilirrubina não conjugada e esta é reabsorvida, caracterizando a circulação êntero- hepática (MAISELS, 2007).

2.3 CAUSAS DE ICTERÍCIA

2.3.1 Icterícia fisiológica

Várias são as limitações do metabolismo da bilirrubina que explicam a icterícia no RN de termo saudável, tais como sobrecarga de bilirrubina ao hepatócito e a menor capacidade de captação, conjugação e excreção hepática de bilirrubina (ALMEIDA; DRAQUE; NADER, 2014).

Durante a vida intrauterina, o desenvolvimento fetal requer altas concentrações de hemoglobina para extrair efetivamente o oxigênio da circulação materna e entregá-lo para os tecidos fetais. Imediatamente após o nascimento, com o provimento de oxigênio pelo próprio pulmão do RN, esta necessidade de hemoglobina declina consideravelmente. Considerando que a vida média das hemácias fetais é menor do que a dos adultos, logo após o nascimento os RN têm uma alta carga de hemoglobina para ser convertida em bilirrubina e excretada no período pós-natal imediato (KIRK, 2008).

Já o aumento da circulação êntero-hepática de bilirrubina decorre da escassa flora intestinal e da maior atividade da enzima betaglicuronidase na mucosa intestinal. Existe diminuição da conversão de mono e diglicuronídeos de bilirrubina em urobilinogênio devido à pequena quantidade de bactérias intestinais, tornando os glicuronídeos susceptíveis à desconjugação pela betaglicuronidase. Isso se reflete no retorno da bilirrubina ao hepatócito, caracterizando a circulação êntero-hepática. No adulto a bilirrubina conjugada é reduzida rapidamente pela ação das bactérias intestinais em urobilinogênio, ocorrendo mínima circulação êntero-hepática (MAISELS, 2006).

A captação hepática de bilirrubina também é deficiente no RN nos primeiros dias de vida devido à deficiência de ligandina, principal proteína carreadora de bilirrubina para dentro do hepatócito. Associada a este fator, a conjugação hepática de bilirrubina também é deficiente no RN devido à menor atividade da enzima difosfato-uredil-glicuronil-transferase (UGT1A1). Ao nascimento, a atividade desta enzima é inferior a 1% em relação à do adulto, atingindo níveis semelhantes entre 6 a 14 semanas (LAUER; SPECTOR, 2011; ALMEIDA; DRAQUE; NADER, 2014).

A icterícia fisiológica caracteriza-se por hiperbilirrubinemia que ocorre após o primeiro dia de vida, permanecendo em torno de uma semana. A concentração de BT atinge seu pico máximo entre o terceiro e quinto dia após o nascimento. As concentrações de BT variam nos RN a termo saudáveis, dependendo da raça, do tipo de alimentação e de fatores genéticos. Inicialmente a concentração de BT é de aproximadamente 1,5 mg/dL no sangue do cordão umbilical, atingindo picos de 5,5 mg/dL em torno do terceiro dia de vida em neonatos brancos e negros americanos. Esse pico é maior em neonatos asiáticos, em torno de 10 mg/dL. Em torno de 96 horas de vida, 95% dos RNT saudáveis tem concentrações de BT abaixo de 17 mg/dL. Portanto, bilirrubinemia acima deste valor não deve ser considerada fisiológica (LAUER; SPECTOR, 2011)

No Brasil, um estudo avaliou a história natural da hiperbilirrubinemia em 223 RN (46% brancos, 34% pardos e 20% negros) a termo, saudáveis, em aleitamento materno, que apresentaram média de BT ao redor de 5,5 mg/dL entre o terceiro e o quinto dias de vida, com declínio até 3 mg/dL com 12 dias de vida. Neste estudo o 95º percentil correspondeu à BT de 12 mg/dL, entre o terceiro e o quinto dias de vida, e a BT de 8,5 mg/dL, no 12º dia de vida (DRAQUE *et al.*, 2011).

2.3.2 Icterícia associada ao aleitamento materno

Neonatos em aleitamento materno são muito mais propensos a ter icterícia do que os alimentados com fórmula, podendo esta icterícia permanecer por várias semanas após o nascimento. Vários mecanismos têm sido propostos para explicar porque os neonatos em aleitamento materno são mais susceptíveis a apresentar icterícia nos primeiros 7 a 10 dias de vida. Entretanto a explicação porque estes RN em aleitamento materno podem ter icterícia prolongada é imprecisa (MAISELS *et al.*, 2014).

A denominada icterícia pela “falta” de aleitamento materno na primeira semana de vida caracteriza-se por acompanhar-se de perda de peso no terceiro dia de vida em relação ao peso de nascimento, acima de 5% nos neonatos em aleitamento materno. A explicação mais provável para sua ocorrência é a ingestão inadequada de leite acarretando aumento da circulação êntero-hepática de bilirrubina (ALMEIDA; DRAQUE; NADER, 2014).

A icterícia prolongada relacionada ao aleitamento materno ainda não tem seu mecanismo bem elucidado. O mecanismo sugerido pela primeira vez para explicar este fenômeno veio dos estudos de Arias e Gartner, que identificaram um esteroide progestacional, o alfa-3 prenano e o beta-20 diol, no leite de mães cujos RN tiveram hiperbilirrubinemia (ARIAS *et al.*, 1964). Foi demonstrado que este esteroide era capaz de inibir a conjugação da bilirrubina *in vitro*, resultando em hiperbilirrubinemia em RN saudáveis, porém estudos subsequentes não confirmaram estes achados. A era contemporânea do diagnóstico genético lança uma nova luz sobre a causa da inexplicada hiperbilirrubinemia persistente associada ao aleitamento materno. Existe uma clara evidência patogênica caracterizada por polimorfismos do gene que determina a estrutura da isoenzima uridil-difosfato-glicuronil-transferase (UGT1A1), enzima esta que é responsável pela conjugação da bilirrubina. Existe uma associação bem documentada entre icterícia prolongada relacionada ao aleitamento materno e a expressão do gene variante da UGT1A1, UGT1A1*28, que é a causa da Síndrome de Gilbert em crianças brancas, e a UGT1A1*6, que causa a Síndrome de Gilbert em asiáticos. Na Síndrome de Gilbert a fração monoconjugada da bilirrubina predomina e isso aumenta a circulação entero-hepática da bilirrubina, uma vez que os monoglicuronídeos são hidrolisados em não conjugados em uma taxa 4 a 6 vezes maior que os diglicuronídeos. Além disso, foi demonstrado que, na presença da mutação polimórfica UGT1A1*6, a adição do alfa-3 prenano e beta-20 diol inibe a conjugação (MAISELS *et al.*, 2014).

2.3.3 Icterícia devido à hemólise

O aparecimento de icterícia nas primeiras 24 a 36 horas de vida alerta para a presença de doença hemolítica imune (DRAQUE; ALMEIDA, 2015).

Icterícia hemolítica é responsável por cerca de 20% dos casos de hiperbilirrubinemia significativa nos RN, sendo que a incompatibilidade ABO e Rh compreendem cerca de dois terços dos casos (BHAT; KUMAR, 2012).

A hemólise no RN pode ocorrer devido inúmeras etiologias, podendo ser classificadas como de causa imune e não imune. As de causa imune englobam as isoimunes, por exemplo incompatibilidade Rh ou ABO, autoimunes, como no lupus eritematoso sistêmico e as aloimunes, que ocorre, por exemplo, nas transfusões.

Dentre as causas de hemólise não imune no RN a mais prevalente é a deficiência de G6PD. Outros exemplos de hemólise de causa não imune são as hemoglobinopatias como a talassemia, os defeitos da membrana eritocitária como esferocitose, eliptocitose, picnositose, podendo também ocorrer hemólise de causa infecciosa (WONG; STEVENSON, 2015).

2.3.3.1 Incompatibilidade ABO e esferocitose hereditária

A incompatibilidade ABO atualmente é a causa mais comum de icterícia hemolítica devido à incompatibilidade de grupo sanguíneo (BHAT; KUMAR, 2014; MAISELS, 2006).

Em geral, a doença hemolítica devido à incompatibilidade ABO limita-se a neonatos do grupo sanguíneo A ou B e mãe do tipo O. Além deste critério obrigatório, Maissels considera como critérios para o diagnóstico de incompatibilidade ABO teste de Coombs Direto (CD) positivo, aparecimento de icterícia nas primeiras 12 a 24 horas de vida, presença de microesferócitos no esfregaço de sangue periférico e naqueles casos considerados como incompatibilidade ABO com CD negativo, deve haver a presença da alteração homozigótica para a Síndrome de Gilbert, pois foi demonstrado existir esta associação nos pacientes diagnosticados como incompatibilidade ABO com CD negativo (MAISELS, 2006; MAISELS, 2007).

O aumento de esferócitos no sangue periférico em um RN com hiperbilirrubinemia significativa, ocorre em duas principais etiologias, que são incompatibilidade ABO e esferocitose hereditária. A primeira geralmente tem teste de CD positivo e a segunda negativo. O CD negativo em um RN com icterícia hemolítica devido à incompatibilidade ABO é raro, mas pode ocorrer devido à presença de anticorpos maternos insuficientes para tornar este teste positivo, porém ainda suficientes para resultar em algum grau de hemólise. Os esferócitos na incompatibilidade ABO tendem a ser transitórios, diminuindo após a primeira semana de vida e desaparecendo completamente cerca de 1 a 2 meses após o nascimento. Entretanto, nos RN com esferocitose hereditária o aumento de esferócitos persiste. Aproximadamente 60 a 75% dos casos de esferocitose hereditária são de transmissão autossômica dominante, nesta situação um dos pais possui o gene. Em muitos casos, este desconhece a situação de portador devido a um fenótipo leve ou apenas ter tido

icterícia no período neonatal como única manifestação. Os outros 30 a 35% dos casos de esferocitose ocorrem devido à novas mutações e alguns casos são de transmissão autossômica recessiva. A curva de fragilidade osmótica normal no RN não afasta o diagnóstico de esferocitose hereditária, pois este exame pode vir a se tornar alterado apenas após alguns meses de vida (CHRISTENSEN; YAISH; LEMONS, 2014).

2.3.3.2 Incompatibilidade Rh

Antes da introdução da imunoprofilaxia anti-D, a eritroblastose fetal foi uma importante causa de morbidade e mortalidade neonatal. A partir do final da década de 1960, a introdução da imunoprofilaxia com imunoglobulinas anti-D para mulheres Rh (D) negativas imediatamente após o parto, reduziu grandemente a incidência da doença e a taxa de mortalidade diminuiu de 1,2 casos para 1000 RN para 0,02 casos a cada 1000 RN. A prevalência de isoimunização também diminuiu notavelmente de 16 a 12% para cerca de 1,2% e uma redução adicional foi conseguida após a introdução da profilaxia durante o terceiro trimestre da gravidez, trazendo a prevalência final para valores entre 0,17 e 0,28%. Assim, a introdução da imunoprofilaxia diminuiu tanto a incidência quanto a gravidade da doença (BENNARDELLO; CURCIARELLO, 2013; FASANO, 2016).

A maioria dos casos de imunização Rh resulta do antígeno Rh (D), embora possa ocorrer isoimunização a outros antígenos de superfície dos eritrócitos fetais, incluindo os outros antígenos do sistema de grupo sanguíneo Rh (c, C, e, E, cc e Ce) e aqueles pertencentes ao sistema Kell, Duffy, Kidd e MNS (SINGH *et al.*, 2016). Ocorre isoimunização por Rh quando os eritrócitos fetais de um feto Rh (D positivo) atravessam a placenta e penetram a circulação de uma mãe Rh negativa. Se o feto Rh positivo apresentar incompatibilidade ABO com a mãe, a probabilidade de imunização por Rh diminui. Isso se deve ao fato de os eritrócitos fetais ABO incompatíveis serem rapidamente destruídos na circulação materna, diminuindo a oportunidade para o antígeno Rh induzir uma resposta imune. Entretanto, uma vez desencadeada a resposta imune primária ao antígeno Rh, a incompatibilidade por ABO entre mãe e feto não confere nenhuma proteção contra uma resposta imune secundária. O risco de isoimunização aumenta após aborto, e também após procedimentos invasivos que podem ocasionar hemorragia feto-materna, como

amniocentese, coleta de amostra de vilosidades coriônicas e de amostra de sangue fetal. A resposta inicial ao antígeno estranho na circulação materna consiste na produção, pelo sistema imune materno, de anticorpos da classe Imunoglobulina M (IgM) que não atravessam a placenta. Essa resposta é seguida pela produção de anticorpos da classe IgG (Imunoglobulina G), que então atravessam a barreira placentária. A resposta imune secundária à exposição repetida ao antígeno Rh produz anticorpos IgG anti-D (MAISELS, 2007).

2.3.3.3 Deficiência de G6PD (Glicose-6-Fosfato Desidrogenase)

Deficiência de G6PD é uma das deficiências enzimáticas mais comuns em humanos, afetando cerca de 400 milhões de pessoas ao redor do mundo, nascendo cerca de 11 milhões de crianças com deficiência de G6PD ao ano. Esta deficiência é causada por polimorfismos de um nucleotídeo, ocasionando a mudança de um aminoácido na cadeia proteica. Mais de 400 polimorfismos em nucleotídeos são responsáveis por 160 diferentes mudanças em aminoácidos que podem ser observadas na deficiência de G6PD. Essas alterações podem causar vários graus de deficiência, as quais são classificadas em quatro categorias clínicas. A maioria das deficiências de G6PD podem ser explicadas por uma mutação comum e relativamente leve (classe II ou III), enquanto as mutações graves (classe I) são raras. Devido à deficiência de G6PD ser ligada ao cromossomo X, meninas heterozigotas podem carrear mutações graves e permanecer assintomáticas, enquanto meninos hemizigotos com mutação classe I sofrem de anemia hemolítica crônica não esferocítica. Mutações classes II e III podem levar a episódios de anemia hemolítica após a exposição a fatores de estresse tais como infecção ou certas medicações. Neonatos com deficiência de G6PD são significativamente mais propensos a desenvolver hiperbilirrubinemia (CUNNINGHAM; HWANG; MOCHLY-ROSEN, 2016). Uma metanálise recente de 5 estudos de coorte encontrou que RN com deficiência de G6PD são cerca de 4 vezes mais susceptíveis a desenvolver hiperbilirrubinemia e 3 vezes mais susceptíveis a necessitar de fototerapia do que RN sem esta deficiência enzimática (LIU; LIU; TANG, 2015). Neonatos com deficiência de G6PD tem também probabilidade 7 vezes maior de desenvolver *Kernicterus*. Os prováveis mecanismos envolvidos são o aumento dos níveis de BT secundário à hemólise e a diminuição da

proteção contra radicais livres. Este último mecanismo explicaria porque neonatos com deficiência de G6PD podem evoluir para *Kernicterus* mesmo com níveis não tão elevados de BT (CUNNINGHAM; HWANG; MOCHLY-ROSEN, 2016).

2.3.4 Coleções sanguíneas extravasculares

A sobrecarga de hemoglobina proveniente de céfalo-hematomas, equimoses ou outros sangramentos, como hemorragia intracraniana, pulmonar ou gastrointestinal, pode cursar com icterícia prolongada. Nestes casos a hiperbilirrubinemia geralmente ocorre cerca de 48 a 72 horas após o extravasamento sanguíneo. O mesmo mecanismo ocorre quando sangue é deglutido na hora do parto. Parte da hemoglobina ingerida é transformada em bilirrubina no epitélio intestinal, que é reabsorvida, colaborando para o aumento da bilirrubina circulante (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

2.3.5 Policitemia

A policitemia é uma das causas de icterícia no RN. Caracteriza-se por hematócrito venoso superior a 65% ou hematócrito venoso ou arterial umbilical acima de 63%. Ocorre pelo mecanismo de transfusão placentária de hemácias na transfusão feto-fetal, transfusão materno-fetal, clampeamento tardio e ordenha de cordão umbilical. Outro mecanismo que ocasiona policitemia é a insuficiência placentária, resultando em eritropoiese fetal aumentada, secundária à hipoxemia uterina crônica. Isto pode ocorrer em RN pequenos para a idade gestacional (PIG), RN pós-data, RN de mães com hipoxemia crônica e de mães tabagistas. A policitemia também pode ocorrer em RN filhos de mães diabéticas (eritropoiese aumentada), alguns RN grandes para a idade gestacional (GIG), RN com síndrome de Beckwith-Wiedemann ou com trissomias. A incidência de policitemia nos RN varia entre 0,4 a 5%, sendo mais comum nos RN PIG e pós-termo (GOORIN, 2005).

2.3.6 Deficiência ou inibição da conjugação de bilirrubina

Outro grupo de causas de icterícia, porém de acontecimento eventual, pode decorrer da deficiência ou inibição da conjugação hepática de bilirrubina, tanto hereditária, quanto adquirida. Uma delas é a deficiência congênita de glicuronil-transferase que apresenta duas formas clínicas: a síndrome de Crigler Najjar I e II. A primeira é rara, autossômica recessiva, com ausência completa da atividade da enzima e manifesta-se nos primeiros dias com BI de 25 a 30 mg/dL, ocorrendo com frequência a encefalopatia bilirrubínica. A resposta ao fenobarbital, que estimula a glicuronil-transferase, é negativa e à biópsia hepática, existe ausência da enzima. A tipo II é autossômica dominante, com presença mínima de glicuronil-transferase. A atividade da glicuronil-transferase também está diminuída nos pacientes com hipotireoidismo congênito, podendo assim permanecer por semanas ou meses. A icterícia prolongada pode ser o único sinal do hipotireoidismo congênito. O diagnóstico é confirmado pela dosagem sanguínea diminuída de tiroxina (T4) e elevada de hormônio estimulante da tireóide (TSH), que é realizada no exame rotineiro de triagem neonatal em papel filtro (Teste do pezinho) (ALMEIDA; DRAQUE; NADER, 2014).

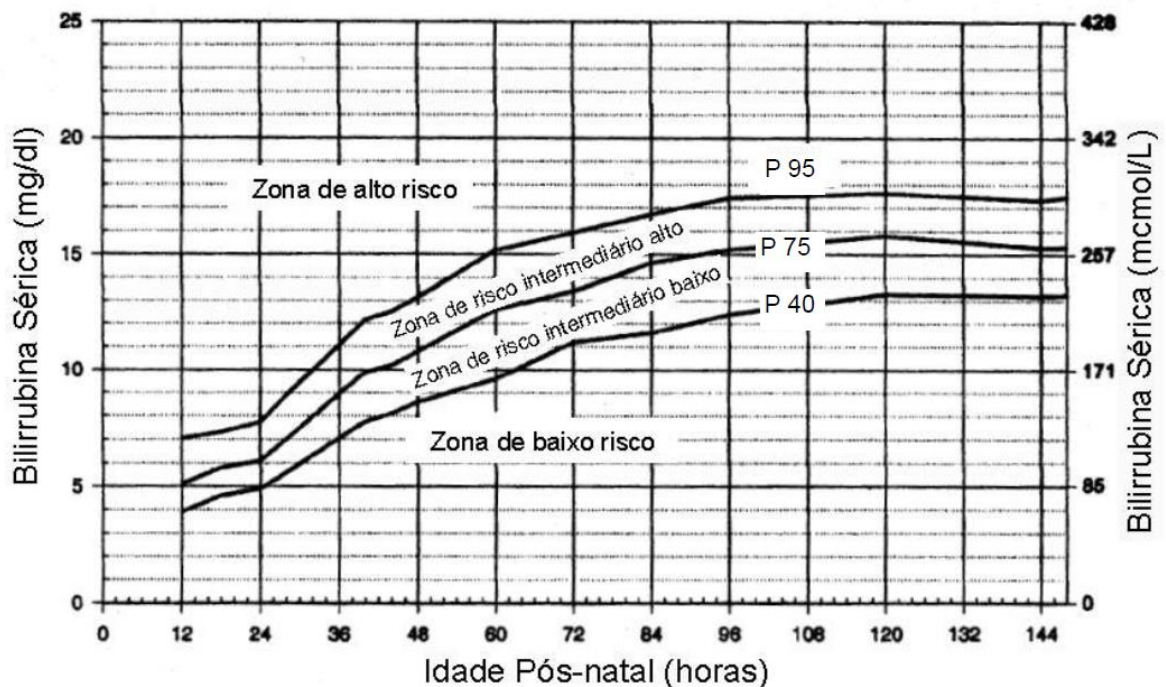
2.4 FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE HIPERBILIRRUBINEMIA SIGNIFICATIVA

A dosagem precoce da bilirrubina sérica ou a realização de medidas confiáveis de bilirrubina transcutânea como preditores de desenvolvimento de hiperbilirrubinemia significativa estão bem documentados na literatura. Cerca de 8 a 11% dos RN saudáveis requerem intervenções para hiperbilirrubinemia e cerca de 30% requerem subsequente monitoração. A avaliação de risco antes da alta hospitalar e o seguimento adequado são os principais elementos para a prevenção da encefalopatia bilirrubínica e da sua morbidade (BHAT; KUMAR, 2014).

A avaliação de BT tem sido utilizada para prever quais RN apresentam risco de desenvolver valores elevados de hiperbilirrubinemia na primeira semana de vida. O primeiro nomograma com esta finalidade foi desenvolvido por Bhutani, Johnson e Sivieri (1999) (Gráfico 1), baseado nos percentis 40, 75 e 95 da primeira BT sérica

obtida entre 18 e 72 horas de vida de 13 mil RN norte-americanos, com idade gestacional de 35 semanas ou mais e peso ao nascer superior a 2.000g. Pelo nomograma, o RN é classificado de acordo com o risco de hiperbilirrubinemia significativa, considerada neste nomograma como BT superior a 17,5 mg/dL. Ressalta-se que este nomograma não representa a história natural da hiperbilirrubinemia neonatal (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2004).

GRÁFICO 1 - NOMOGRAMA DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE HIPERBILIRRUBINEMIA DE ACORDO COM A DOSAGEM DE BILIRRUBINA SÉRICA TOTAL PARA RECÉM-NASCIDOS A PARTIR DE 35 SEMANAS DE IDADE GESTACIONAL COM PESO DE NASCIMENTO ACIMA DE 2.000g.



FONTE: Bhutani, Johnson e Sivieri (1999).

No ano seguinte à publicação do nomograma de risco, utilizando a bilirrubina sérica, os mesmos autores fizeram um estudo envolvendo 490 RN termo e próximos do termo, em uma população multirracial, e concluíram que a medida transcutânea de bilirrubina utilizando o aparelho *Bilicheck®* acima do percentil 75º no nomograma específico para bilirrubina sérica, corresponde a alto risco para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia significativa (BHUTANI *et al.*, 2000).

Um estudo canadense comparou medidas transcutâneas de bilirrubina, realizadas com os aparelhos Minolta Air-Shields JM-103® e *Bilicheck*® com a dosagem sérica de bilirrubina, com a finalidade de avaliar a precisão da previsão de risco de hiperbilirrubinemia significativa entre as medidas séricas e transcutâneas de bilirrubina pelo nomograma de risco de Buthani. Os autores concluíram que ambos os aparelhos apresentaram uma boa correlação com a bilirrubina sérica, porém a subestimaram. Aplicando a classificação de risco utilizando os percentis 40º, 75º e 95º do nomograma Bhutani, as taxas de falsos negativos encontradas para o Bilicheck® foram, respectivamente, de 6%, 0% e 1% e para o Minolta Air-Shields de 62%, 74% e 81%. Os autores concluíram que as medidas transcutâneas de bilirrubina não devem ser lançadas diretamente no nomograma, baseado em medidas séricas da bilirrubina, para evitar classificação errônea do risco dos neonatos em desenvolver hiperbilirrubinemia significativa (RODRÍGUEZ-CAPOTE *et al.*, 2009). Outro estudo, também canadense, concluiu que o valor de bilirrubina transcutânea (BTc), quando lançado em nomogramas específicos para BTc, está associado com menos resultados falsos-negativos e com maior valor preditivo positivo e que a segurança da prática clínica de lançar valores de BTc em nomogramas para bilirrubina sérica (BTs) necessita ser melhor avaliada (MOHAMED *et al.*, 2014).

Em um estudo realizado na Mongólia, Akahira-Azumae *et al.* (2015), elaboraram um nomograma baseado na medida da BTc realizada com o Minolta JM-103® em RN \geq 35 semanas de idade gestacional e \geq 2.000g de peso de nascimento (PN) nas primeiras 6 a 144 horas pós-natais. Os valores de BTc e a taxa de aumento em cada ponto resultou em um nomograma com valores maiores do que os relatos obtidos em estudos prévios americano e chinês (MAISELS; KRING, 2006; YU *et al.*, 2011). Os autores da Mongólia citam como possíveis fatores de risco, que poderiam justificar estes valores maiores de BTc encontrados por eles, a provável influência da etnia asiática, quando comparado ao estudo americano e o aleitamento materno exclusivo, quando comparado ao estudo chinês.

Em uma revisão da literatura os autores compararam nomogramas de BTc e nomogramas de BTs e concluíram que ambos possuem o mesmo valor preditivo e possuem capacidade semelhante de identificar o risco para hiperbilirrubinemia significativa. Entretanto, os autores desta revisão sistemática comentam que esta interpretação deve ser cautelosa devido à algumas limitações metodológicas dos estudos incluídos na metanálise (YU *et al.*, 2014).

Um estudo realizado na África com 236 RNT sem incompatibilidade Rh avaliou a utilidade da BTc realizada com 24 horas de vida como preditor de hiperbilirrubinemia significativa com 72 horas de vida. A medida de BTc foi realizada com o JM-103®. Os autores consideraram como significativa BTc >8 mg/dL com 24 horas de vida e BTc > 17 mg/dL com 72 horas. A BTs foi obtida, neste estudo, quando os valores de BTc eram significantes ou então com 72 horas. Os autores concluíram que BTc > 8 mg/dL com 24 horas de vida apresenta sensibilidade de 79,7% e especificidade de 96,4% para detectar subsequente hiperbilirrubinemia significativa, ou seja, neste estudo a BTc com 24 horas de vida teve forte correlação com a BTc, BTs e com o risco de hiperbilirrubinemia significativa nos RN com 72 horas de vida (KURHADE; PURANDARE, 2017).

Um estudo realizado em um hospital da zona rural na Índia constatou a viabilidade e a aceitabilidade da implementação de um programa de estratificação de risco dos RN baseado em medidas de BTc, especialmente em um cenário onde o seguimento precoce pós-alta ainda não é universalmente assegurado, é muito importante poder identificar os RN de maior risco (MORGAN *et al.*, 2016).

Além das concentrações de BTs ou BTc, antes da alta hospitalar, e da idade gestacional, outros fatores de risco devem ser considerados como preditores para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia grave (MAISELS *et al.*, 2009). No Quadro 1 estão descritos os fatores de risco para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia grave em RN \geq 35 semanas de idade gestacional.

QUADRO 1 - FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE HIPERBILIRRUBINEMIA GRAVE EM RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL A PARTIR DE 35 SEMANAS.

FATORES DE RISCO MAIORES:

BT sérica ou transcutânea na zona de alto risco (acima do percentil 95^o) antes da alta hospitalar;
 Icterícia nas primeiras 24 horas de vida;
 Incompatibilidade materno fetal Rh ou outra doença hemolítica (Ex: ABO, deficiência de G6PD);
 Idade gestacional entre 35 e 36 semanas;
 Irmão com icterícia neonatal tratado com fototerapia;
 Céfalo-hematoma ou equimoses;
 Dificuldade no aleitamento materno com perda de peso excessiva;
 Etnia asiática.

FATORES DE RISCO INTERMEDIÁRIOS:

BT sérica ou transcutânea na zona de risco intermediário (entre os percentis 40^o e 95^o) antes da alta hospitalar;
 Idade gestacional entre 37 e 38 semanas;
 Icterícia antes da alta hospitalar;
 Irmão prévio com icterícia;
 Macrossômico filho de mãe diabética;
 Idade materna ≥ 25 anos;
 Gênero masculino.

FATORES DE RISCO MÍNIMOS:

BT sérica ou transcutânea na zona de risco intermediário (abaixo do percentil 40^o) antes da alta hospitalar;
 Idade gestacional ≥ 41 semanas;
 Alimentação exclusiva com fórmula láctea;
 Alta hospitalar após 72 horas.

FONTE: American Academy of Pediatrics (2004).

Uma revisão sistemática avaliou os fatores de risco para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia grave em países de baixa e média renda, no qual 13 estudos realizados na Índia, Nigéria, Paquistão, Nepal e Egito foram analisados. Os principais fatores de risco para hiperbilirrubinemia significativa relacionados nestes estudos foram primiparidade, nascimento fora de hospitais públicos, incompatibilidade ABO, incompatibilidade Rh, deficiência de G6PD, polimorfismos UGT1A1, baixa idade gestacional, baixo peso de nascimento, perda de peso, sepse e altos níveis de BTc

ou BTs. Baixo nível socioeconômico não foi fator de risco. (OLUSANYA; OSIBANJO; SLUSHER, 2015).

Em um estudo realizado na Austrália em RN maiores de 34 semanas de idade gestacional, os autores encontraram as seguintes características clínicas associadas com maior incidência de hiperbilirrubinemia grave (BTs $\geq 450\mu\text{L}$ (26,3 mg/dL) e/ou evidência clínica de encefalopatia bilirrubínica): sexo masculino, etnia não caucasiana (predominantemente asiática), parto vaginal e aleitamento materno. A incidência de hiperbilirrubinemia grave neste estudo foi de 9,4/100.000 nascidos vivos. Neste mesmo estudo, como etiologias principais de hiperbilirrubinemia grave, os autores encontraram em ordem decrescente de incidência: causa idiopática, incompatibilidade ABO, deficiência de G6PD e incompatibilidade Rh (McGILLIVRAY *et al.*, 2016).

Na Holanda aproximadamente de 22% dos RNT nascem de parto domiciliar e cerca de 50% dos RNT, que nascem em maternidades, recebem alta em torno de 24 horas após o nascimento. Os autores fizeram um estudo que incluiu RNT que apresentaram hiperbilirrubinemia grave, definida como BTs $\geq 500\mu\text{L}$ (29,2 mg/dL) ou níveis de BTs $\geq 340\mu\text{L}$ (19,8 mg/dL), quando houve necessidade de exsanguineotransfusão. A incidência de hiperbilirrubinemia grave foi de 10,4/100.000 nascimentos, o que foi similar às taxas de países desenvolvidos. Os autores concluíram que parto domiciliar e alta precoce não aumentaram o risco de hiperbilirrubinemia grave, quando o seguimento domiciliar pós-natal é realizado de maneira bem organizada (GOTINK *et al.*, 2013).

Um estudo envolvendo 823 RNT e próximos do termo analisou vários fatores de risco para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia significativa, tais como: nível de BT antes da alta hospitalar, idade gestacional, sexo, etnia, tipo de alimentação, história de irmão prévio com icterícia ou necessidade de fototerapia, tipo de parto, tipagem sanguínea, deficiência de G6PD, presença de céfalo-hematoma e extensão da icterícia clínica. Os autores concluíram que os pacientes podem ser acuradamente estratificados quanto ao risco de desenvolvimento de hiperbilirrubinemia significativa quando se utiliza apenas o nível de bilirrubina antes da alta hospitalar e a idade gestacional (KEREN *et al.*, 2008).

Um estudo italiano comparou a BTc realizada pelo *Bilicheck®* e pelo *JM-103®* em RN ≥ 35 semanas de idade gestacional com a BTs e avaliou a segurança em estratificar o risco do neonato antes da alta hospitalar baseado na BTc. Foi utilizado um nomograma de risco baseado na BTc desenvolvido anteriormente pelos próprios

autores (DE LUCA *et al.*, 2008; ROMAGNOLI *et al.*, 2012). O estudo concluiu que ambos os bilirrubinômetros são adequados para excluir o risco de hiperbilirrubinemia significativa quando as medidas são realizadas após 60 horas de vida do neonato; antes deste período, ocorreram falsos negativos com ambos os aparelhos. Entretanto, recomendam que a triagem antes da alta hospitalar para a hiperbilirrubinemia deve ser considerada apenas como o primeiro passo, não devendo ser dispensado o seguimento adequado dos neonatos durante os primeiros dias após a alta (ROMAGNOLI *et al.*, 2013). Outro estudo também concluiu que a realização de dosagem muito precoce de BTc, com cerca de 6 horas de vida, apresentou baixo valor preditivo positivo, não sendo adequada para identificar o risco de hiperbilirrubinemia significativa em neonatos a termo e próximos do termo (JACKSON *et al.*, 2014).

Um estudo realizado no Brasil, por Mezzacappa *et al.*, avaliou o risco de hiperbilirrubinemia moderada na primeira semana de vida em 608 RNT e próximos do termo de acordo com a presença de deficiência de G6PD, polimorfismos de UGT1A1 e algumas características clínicas maternas como idade, paridade, presença de DM gestacional, características clínicas do RN como idade gestacional, sexo, perda de peso, aleitamento materno, presença de céfalo-hematoma, equimoses, incompatibilidade ABO, idade na alta hospitalar, assim como o percentil de risco para hiperbilirrubinemia no momento da alta hospitalar. Os autores avaliaram estas características para níveis de bilirrubina $< 12,9$ mg/dL, $\geq 12,9$ mg/dL e ≥ 15 mg/dL. Foram utilizadas medidas transcutâneas de bilirrubina realizadas com o Bilicheck® e para valores ≥ 14 mg/dL foi realizada a dosagem plasmática da bilirrubina. Os autores concluíram que a presença de deficiência de G6PD e polimorfismos de UGT1A1 não foram fatores de risco para hiperbilirrubinemia moderada na população estudada. Associaram esses resultados à baixa prevalência da deficiência enzimática de G6PD, assim como a sua rara associação com a variante homozigoto de UGT1A1. Os principais preditores independentes para BT $\geq 12,9$ mg/dL foram idade gestacional < 38 semanas e percentil acima de 40 no nomograma de risco. Perda de peso acima de 7%, aleitamento materno com necessidade de suplementação e raça branca também foram associados com níveis maiores de BT (MEZZACAPPA *et al.*, 2010).

Buthani *et al* demonstraram, em RNT e próximos do termo, a associação da elevação dos níveis de dióxido de carbono (CO_2) no final da expiração (monitoração não invasiva) com os níveis de BT e consequente risco de hemólise. Encontraram que 77% dos neonatos com BT acima do percentil 75º no nomograma de risco,

apresentavam CO₂ no final da expiração (*End-tidal carbono monoxide concentrations - ETCOc*) acima de 1,5ppm (partes por milhão) (BHUTANI *et al.*, 2016). O *guideline* da AAP de 2004 recomenda a utilização do ETCOc, se disponível, para avaliação do risco de hemólise nos RN com 35 ou mais semanas de gestação (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2004).

Analisando a bilirrubina dosada de sangue de cordão umbilical como fator de risco para hiperbilirrubinemia, um estudo verificou que 89% de 800 RN que apresentaram BT de sangue de cordão $\geq 2,5$ mg/dL tornaram-se ictericos (RATAJ *et al.*, 1994). Em outro estudo mais recente, os autores concluíram que os RN que apresentaram BT de sangue de cordão $\geq 2,53$ mg/dL, associado a CD reagente e incompatibilidade ABO, tiveram alta probabilidade de desenvolver hiperbilirrubinemia significativa (1 em cada 2 RN) com maior risco de readmissão após a alta hospitalar (PEETERS *et al.*, 2016).

Outro estudo avaliou o valor da presença de icterícia conjuntival em neonatos ≥ 35 semanas de idade gestacional, entre 3 e 10 dias de vida que foram acompanhados ambulatorialmente. Os autores deste estudo concluíram que a presença de icterícia conjuntival geralmente não irá implicar na necessidade ou não de dosagem da bilirrubina, entretanto a ausência de icterícia conjuntival indica uma probabilidade muito baixa de ocorrência de hiperbilirrubinemia significativa (MAISELS *et al.*, 2016).

2.5 AVALIAÇÃO DA ICTERÍCIA NEONATAL

A AAP recomenda a avaliação clínica e/ou laboratorial para a monitorização da icterícia neonatal e a determinação dos fatores de risco clínicos, para prever o risco subsequente de hiperbilirrubinemia, antes da alta hospitalar do RN. (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2004). Cinco anos após a publicação destas diretrizes foi publicada uma atualização por especialistas, recomendando a dosagem transcutânea ou sérica da bilirrubina antes da alta hospitalar do RN para prever o risco subsequente de hiperbilirrubinemia. Entretanto esta recomendação baseia-se apenas na opinião dos especialistas, sem evidência de comprovação científica e com custo-efetividade na prevenção de *Kernicterus* ainda desconhecida (MAISELS *et al.*, 2009).

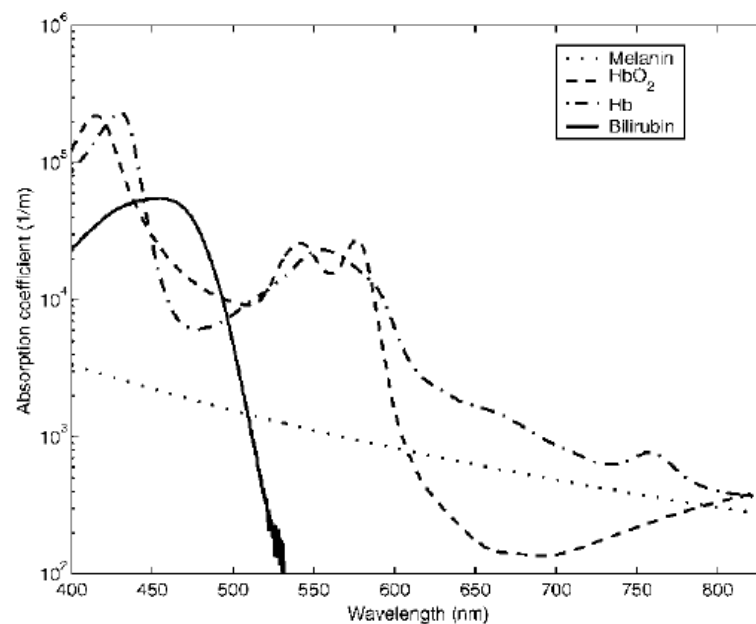
Para a dosagem sérica da bilirrubina considera-se como exame padrão ouro a cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC). Nesta técnica, que consiste de uma fase móvel e outra estacionária, os componentes do sangue são separados e, por meio de procedimentos físicos e químicos, realiza-se a cromatografia da bilirrubina. Entretanto a HPLC é um método complexo e de alto custo e que demanda tempo, impossibilitando seu uso rotineiro. Outros métodos de dosagem sérica da bilirrubina, quando comparados à HPCL, têm demonstrado valores próximos e acurácia adequada, como é o caso, por exemplo, da espectrofotometria direta (KAZMIERCZAK *et al.*, 2002; GROHMANN *et al.*, 2006).

Com relação à avaliação clínica da icterícia, se tem conhecimento da sua progressão cefalocaudal há quase 50 anos, desde a descrição de Kramer (KRAMER, 1969). Um estudo mais recente descreveu um gradiente cefalocaudal de progressão da temperatura na pele e do tempo de enchimento capilar quando avaliou recém-nascidos a termo até 80 horas de vida. Os resultados desse estudo sustentam a hipótese de que a progressão cefalocaudal da icterícia em RN é uma consequência da diminuição do fluxo sanguíneo capilar nas partes distais do corpo. Supõe-se que os recém-nascidos priorizam perfundir a cabeça e as partes proximais do corpo nos primeiros dias de vida, levando a temperaturas mais elevadas e aumento da deposição de bilirrubina nesses locais (PURCELL; BEEBY, 2009). Entretanto, a capacidade de médicos e outros profissionais de saúde em reconhecer um neonato com icterícia clinicamente significativa, ou estimar seu nível baseado na avaliação clínica da progressão cefalocaudal, é limitada (MOYER; AHN; SNEED, 2000). O *guideline* italiano recomenda que a dosagem transcutânea de bilirrubina pode ser utilizada como primeiro passo nos RN ictéricos, a fim de reduzir o número de coletas sanguíneas invasivas e dolorosas (ROMAGNOLI *et al.*, 2014).

Os dispositivos para a medida transcutânea da bilirrubina basicamente utilizam o princípio da reflectância para a estimativa da bilirrubinemia. Quando utilizados, a pele é exposta à luz com diferentes comprimentos de onda emitidos pelo dispositivo e este é capaz de analisar a luz devolvida a ele após esta ter sido “processada” na derme e tecido celular subcutâneo. Os espectros da luz que retornam ao dispositivo dependem de vários cromóforos cutâneos como melanina, colágeno, hemoglobina e bilirrubina. A palavra cromóforo refere-se à parte de uma molécula, que devido à absorção e reflexão de comprimentos de onda particulares, transmite sua cor. A diferença nos espectros de absorção, devido aos vários cromóforos,

permite o cálculo de sua concentração por meio da análise da luz refletida, utilizando um algoritmo específico do dispositivo de aferição e um microcomputador. Para efeitos de medidas ópticas, a pele humana deve ser considerada como uma estrutura em camadas, constituída por epiderme (espessura de 0,1 mm), derme (espessura de 0,5 mm) e tecido celular subcutâneo. Os comprimentos de onda curtos no espectro óptico (400 a 600 nm) são predominantemente absorvidos por vários cromóforos específicos, tais como hemoglobina, melanina, bilirrubina e outros pigmentos. A reflexão, e subsequente recolhimento destes comprimentos de onda pelo dispositivo de medição, é importante para determinar corretamente a absorção de linha de base dos vários pigmentos. Isto permite o isolamento do cromóforo de interesse, isto é, a bilirrubina. A bilirrubina tem um pico de absorção em torno de 450 a 500 nm, a absorção da melanina gradualmente diminui enquanto as ondas aumentam de 400 a 840 nm (Gráfico 2). Como a melanina epidérmica é apenas uma camada fina na superfície do tecido, ela atua como um filtro de atenuação para a entrada e saída da luz na pele e pode ser incorporada no algoritmo interno do aparelho (JACQUES *et al.*, 1997; ENGLE; JACKSON; ENGLE, 2014).

GRÁFICO 2: PRINCIPAIS CROMÓFOROS DA PELE HUMANA: ESPECTRO DA ABSORÇÃO DA HEMOGLOBINA (HB), OXYHEMOGLOBINA (HBO₂), BILIRRUBINA E MELANINA.



FONTE: Randeberg *et al.*, (2005).

A bilirrubina presente na pele é basicamente composta pelo extravasamento para o espaço extravascular do complexo bilirrubina-albumina e de bilirrubina livre. A

medida transcutânea da bilirrubina não consegue distinguir entre estes dois componentes e mede a bilirrubina total da pele. A fração de volume sanguíneo na área de pele aferida pelo bilirrubinômetro, foi estimada em torno de 0,1 a 0,75% apenas, assim 99% da bilirrubina detectada pelos bilirrubinômetros é representada por moléculas extravasculares (BOSSCHAART *et al.*, 2012).

Os bilirrubinômetros atuais basicamente diferem nos algoritmos específicos da subtração da melanina e no isolamento do pico remanescente associado com a contribuição da bilirrubina. Dois dos bilirrubinômetros mais utilizados *Minolta*® e *Bilicheck*®, aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) americano, diferem principalmente no algoritmo para medir e computar diferentes reflectâncias (DE LUCA; ENGLE, 2013).

2.5.1 Aparelho de medida transcutânea de bilirrubina – *Minolta* JM-105®

O *Minolta* foi o primeiro aparelho de medida transcutânea da bilirrubina a ser proposto em 1980 pela *Minolta/Air Shields* (YAMANOUCHI; YAMAUCHI; IGARASHI, 1980). Desde a primeira versão, progressos ocorreram e surgiram versões mais aprimoradas. Inicialmente conhecidos como “*Bilirubin Meter*” e mais tarde como “*Jaundice Meter*” (JM), atualmente conhecidos como bilirrubinômetros “*Minolta Jaundice Meter*”, sucedendo-se as versões JM 101®, JM-102®, JM-103®, sendo o JM-105® a versão mais recente (Figura 2). O JM-102®, que sucedeu a primeira versão do *Minolta*, ainda sofria influência da cor da pele e da idade dos neonatos, a versão seguinte deste aparelho, o JM-103®, já minimizava o efeito da cor da pele na medida da bilirrubina (GROHMANN *et al.*, 2006). Mais recentemente a última versão, o JM-105® (*Drägerwerk AG & Co. KgaA, Lubeck, Germany*), foi indicado pelo fabricante para a utilização também em prematuros extremos desde 24 semanas de idade gestacional. Esta versão possui painel em cristal líquido (*Liquid crystal display - LCD*) com *software* de transmissão de dados, possibilitando a transmissão para um computador via cabo USB¹ (DRÄGER PROTOCOL, 2015). O *Minolta* utiliza somente dois comprimentos de onda específicos (450 e 550nm) em um sistema óptico duplo, um dos quais atinge as áreas superficiais do tecido cutâneo e, o outro, as camadas

¹ *Universal Serial Bus*: conexão de periféricos que permite transmitir e armazenar dados.

mais profundas. A refletância espectral da bilirrubina é medida pela determinação da diferença das densidades ópticas para as regiões com comprimento de onda da luz azul (450nm) e verde (550nm). A medida da bilirrubina acumulada, primariamente no tecido celular subcutâneo mais profundo, reduz a interferência de outros pigmentos na análise, tais como a hemoglobina e a melanina. O aparelho permite a estimativa da quantidade de bilirrubina computando a diferença na reflexão para cada comprimento de onda que é medido por dois fotodetectores (MAISELS *et al.*, 2004).

FIGURA 2 – APARELHO DE MEDIDA TRANSCUTÂNEA DE BILIRRUBINA - JM-105®



FONTE: Disponível em www.draeger.com

2.5.2 Aparelho de medida transcutânea de bilirrubina - *Bilicheck®*

O *Bilicheck®* foi desenvolvido por *SpectRx Incorporation* (Estado Unidos da América – EUA), sendo atualmente amplamente utilizado e comercializado por *Koninklijke Philips Eletronics*. Diferente do *Minolta®*, o *Bilicheck®* não utiliza apenas dois comprimentos de onda, ele amplia o espectro aos comprimentos de onda do espectro visível (380 a 760nm) medindo a reflectância nesta faixa. Também utilizando subtração e algoritmos de isolamento de picos, exclui a influência de outros cromóforos como colágeno, melanina e hemoglobina, conseguindo medir a quantidade de bilirrubina (pico de 460nm) nas camadas da pele (RUBALTELLI *et al.*, 2001). Para cada dosagem de bilirrubina é recomendado, pelo fabricante, uma nova

cápsula de calibração (*Bilical®*), o que torna mais dispendiosa a sua utilização. Sua versão mais atual possui uma ampla tela de LCD, um *scanner* para código de barras, permitindo a correta identificação do paciente, uma bateria de longa duração e ainda uma sonda de aferição menos sensível a movimentos, de fácil utilização mesmo durante a movimentação do neonato. As informações do aparelho também podem ser transmitidas para uma impressora ou para o prontuário eletrônico do paciente (DE LUCA; ENGLE, 2013).

FIGURA 3 – APARELHO DE MEDIDA TRANSCUTÂNEA DE BILIRRUBINA - BILICHECK®



FONTE: Disponível em www.usa.philips.com

2.5.3 Aparelho de medida transcutânea de bilirrubina - *Bilicare®*

Recentemente, um novo bilirrubinômetro, denominado *Bilicare®* desenvolvido por *Natus Medical Incorporation* (EUA) mede os níveis de BTc na orelha do neonato. O *Bilicare®* também utiliza dois comprimentos de onda (verde e azul) porém difere do JM-105®, pois neste a lâmpada de xenônio embutida pisca, a luz é espalhada e absorvida na pele e, finalmente, retorna ao sensor. No *Bilicare®*, a lâmpada utilizada é de diodo emissor de luz (*Light Emitting Diode* - LED) e a luz transmitida através do tecido é captada com o sensor no lado de recepção, encaixando o dispositivo na orelha, sem necessidade de compressão (PRATESI *et al.*, 2015; YAMANA *et al.*, 2017).

FIGURA 4 – APARELHO DE MEDIDA TRANSCUTÂNEA DE BILIRRUBINA - *BILICARE®*

FONTE: Disponível em www.natus.com/images/BiliCare_device.jpg

2.5.4 Aparelho de medida transcutânea de bilirrubina - *BiliUFPR®*

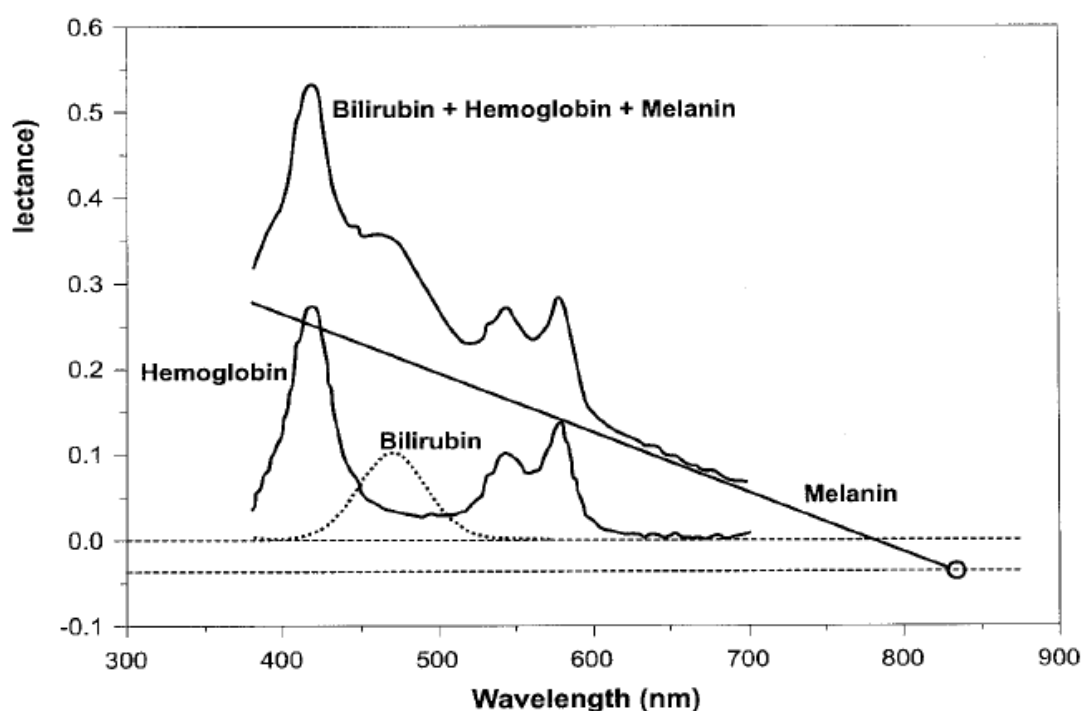
O primeiro protótipo do *BiliUFPR®* (versão 1.0) foi desenvolvido em 2006 no Departamento de Engenharia Elétrica da UFPR pelos alunos de graduação Fernando Pilato e Arielton Trento, sob a orientação do Professor Dr. Márlcio Bonfin. A primeira versão do aparelho foi substituída pela versão 1.2 (Figura 5). O mecanismo de operação das duas versões é o mesmo, porém na segunda versão foram efetuadas melhorias no *software* de gerenciamento, redução das dimensões do aparelho e do consumo de energia, possuindo baterias recarregáveis com durabilidade de cerca de 6 horas em uso contínuo.

FIGURA 5– APARELHO DE MEDIDA TRANSCUTÂNEA DE BILIRRUBINA - *BILIUFPR®* VERSÃO 1.2

FONTE: O autor (2016).

O princípio de operação do *BiliUFPR*® se baseia na análise de quatro comprimentos de onda: 470nm (Abi + Ahg + Aml), 560nm (Ahg + Aml), 600nm (Aml) e 650nm (Aml), sabendo-se que Abi, Ahg, Aml são as absorvências das moléculas de bilirrubina, hemoglobina e melanina, respectivamente. O Gráfico 3 exemplifica o comportamento dos componentes da derme envolvidos no processo de reflexão ao longo do comprimento de onda (MINERVI, 2013).

GRÁFICO 3 – COMPORTAMENTO DOS COMPONENTES DA DERME NO PROCESSO DE REFLEXÃO AO LONGO DO COMPRIMENTO DE ONDA.



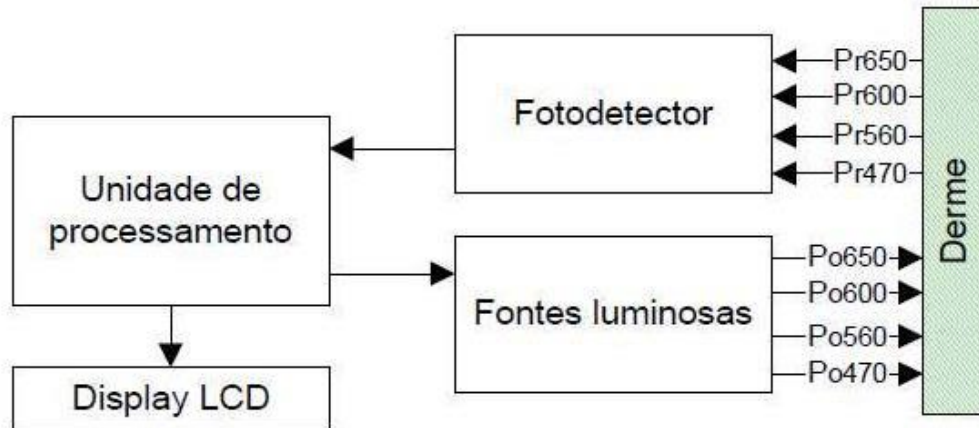
FONTE: Bhutani *et al.*, (2000)

Ao utilizar as características espectrais de cada substância, realiza-se a subtração dos elementos conhecidos, sendo possível calcular a absorvência da bilirrubina (aproximadamente no comprimento de onda de 470nm), que é diretamente proporcional à sua concentração na derme.

Assim como os outros bilirrubinômetros existentes, o *BiliUFPR*® converte os dados ópticos da reflectância da pele em valores numéricos correspondentes à taxa de bilirrubina no sangue. No *BiliUFPR*® a radiação é emitida por meio de quatro comprimentos de onda de LED, um laranja (600nm), um azul (470nm), um vermelho (650nm), um verde (560nm) e coletada por um fotodetector localizado no centro dos

LED emissores. O conjunto óptico LED/fotosensor é encapsulado em uma ampola de vidro de modo a facilitar a assepsia com álcool a 70%. (Figura 5).

FIGURA 6 – DIAGRAMA BÁSICO DE FUNCIONAMENTO DO BiliUFPR®.



FONTE: Minervi, (2013).

O uso do LED elimina a necessidade de filtros ópticos e torna a interface com o microcontrolador simples, além de ser uma solução de baixo custo e compacta. De posse da reflectância nos quatro comprimentos de onda, realiza-se o processamento matemático dos dados em um microcontrolador, que permite a separação do componente espectral que se deve à bilirrubina, levando em consideração o efeito da hemoglobina e da melanina. O resultado da concentração de bilirrubina é então exibido no *display* de LCD em mg/dL.

2.5.5 Utilidade da medida transcutânea da bilirrubina

A utilidade da dosagem de BTc está bem documentada para RNT e próximos ao termo (BHUTANI *et al.*, 2000; LEITE *et al.*, 2007; MANSOURI *et al.*, 2015). Para prematuros, a sua utilidade também vem sendo evidenciada em vários estudos (SCHMIDT *et al.*, 2009; AHMED *et al.*, 2010; BADIEE; MOHAMMADIZADEH; SHAMEE, 2012; AFANETTI *et al.*, 2014; CHAWLA *et al.*, 2014).

A medida da BTc se mantém constante mesmo quando realizada por investigadores diferentes, demonstrando-se não ser operador dependente (MAZUR *et al.*, 2014).

Especialistas da AAP sugerem três indicações para a confirmação do valor da BTc com a BTs: 1) Obter a BTs quando a BTc estiver acima do percentil 75 no nomograma de Buthani (ou do percentil 95 em um nomograma de BTc); 2) Obter a BTs quando a BTc for $\geq 70\%$ do nível recomendado para a indicação de fototerapia; 3) Obter a BTs quando a BTc for ≥ 13 mg/dL (MAISELS *et al.*, 2009). Um estudo avaliou a acurácia destas três proposições e constatou que não houve superioridade de uma regra em relação às outras duas, porém concluiu que qualquer uma das três regras não consegue evitar completamente uma medida falso-negativa de BTc, ou seja, deixar de diagnosticar um RN, com nível de BTs acima do recomendado para a indicação de fototerapia (TAYLOR *et al.*, 2016).

O *Guideline* italiano recomenda a determinação da BTs quando a BTc estiver acima do percentil 75º em nomograma específico para BTc, e que após dosada a BTs, esta deve ser plotada em nomograma específico para BTs. RN com BTs acima do percentil 50º nas primeiras 48 horas de vida e RN com BTs acima do percentil 75º após 48 horas de vida possuem risco potencial para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia significativa e devem ter as dosagens de bilirrubina realizadas novamente após 24 a 48 horas, de acordo com as horas de vida e com a presença de fatores de risco. Ainda não há nomogramas específicos bem definidos para RN abaixo de 35 semanas, sendo as medidas de BT avaliadas de acordo com a idade gestacional e os limiares de tratamento (ROMAGNOLI *et al.*, 2014).

A medida da BTc geralmente é realizada na frente ou no esterno do RN. Dois estudos brasileiros constataram melhor acurácia da medida transcutânea quando esta foi realizada no esterno do neonato (POVALUK; SHWETZ; KLIEMANN, 2011; CONCEIÇÃO *et al.*, 2014).

Em um estudo realizado no Japão, os autores analisaram a BTc em cinco diferentes locais de medida em RN prematuros de muito baixo peso. Foram obtidas 383 comparações de 85 RN, as medidas foram realizadas nos RN que não haviam recebido fototerapia ou 24 horas após a sua suspensão. Os sítios de aferição da BTc foram frente, esterno, dorso superior, abdome inferior e cintura. As medidas transcutâneas foram realizadas pelo JM-105® (Konica Minolta, inc Tokio Japão) e a BTs foi determinada por espectrofotometria. Os autores concluíram que os locais de

medição com melhor correlação com a BTs foram o esterno e a região dorsal superior (correlação de 0,65 e 0,63, respectivamente). Com relação à idade pós-natal no momento da medida, os autores observaram melhor correlação entre as medidas quando realizadas em RN com idade superior a 7 dias de vida, isto para todos os sítios testados, exceto cintura, neste sítio a correlação foi melhor nos primeiros 7 dias de vida do RN (KUOKAWA *et al.*, 2016). Essa correlação melhor entre as medidas sérica e transcutânea após a primeira semana de vida, está possivelmente relacionada com a imaturidade da pele do RN prematuro, refletindo o rápido processo de maturação que ocorre durante a primeira semana de vida (JENKE, 2016).

Entretanto, em outro estudo realizado em recém-nascidos prematuros (RNPT) ≤ 32 semanas de idade gestacional e ≤ 1500 gramas (g) de peso, que comparou a medida sérica e transcutânea de bilirrubina em diversos sítios, o coeficiente de correlação entre as medidas foi discretamente melhor quando obtida nos primeiros 3 dias de vida ($r = 0,82$) do que com 3 a 7 dias ($r = 0,76$) ou acima de 7 dias de vida ($r = 0,72$). A amostra deste estudo foi composta por cerca de 89% de RN americanos de descendência africana, a BTc foi realizada pelo Minolta JM-103® e a BTs pelo método de espectrofotometria direta. Significante correlação foi encontrada entre as medidas sérica e transcutânea realizadas na região anterior da espinha ilíaca superior ($r = 0,73$) e na região esternal ($r = 0,73$), com menor correlação na região temporal ($r = 0,61$) (QUIST *et al.*, 2016).

Em um estudo realizado na África do Sul os autores analisaram a região interescapular como sítio de aferição da medida transcutânea da bilirrubina em prematuros. Neste estudo, foram realizadas 122 comparações entre BTs e BTc em prematuros menores de 35 semanas de idade gestacional. As medidas da BTc foram realizadas com o *Minolta* JM-103® nas regiões frontal, esternal e interescapular respectivamente. Os autores concluíram que a região interescapular é um sítio confiável para a medida da BTc em prematuros, pois encontraram neste sítio um coeficiente de correlação de 0,859 e para níveis de indicação de fototerapia este sítio apresentou alta sensibilidade (94%) e baixos valores de falsos negativos (6%) (YASER; TOOKE; RHODA, 2014).

Com relação à influência da cor da pele do RN na medida transcutânea de bilirrubina, sabe-se que as novas gerações de bilirrubinômetros conseguem minimizar esta influência (SAMIEE-ZAFARGHANDY *et al.*, 2014).

Em uma população multiracial, com idade gestacional entre 35 a 41 semanas foi comparada a bilirrubina plasmática realizada por espectrometria direta com a medida transcutânea realizada com três diferentes bilirrubinômetros (*Bilicheck*®, JM-103® e *Bilimed*®). Nesta população os autores encontraram alta correlação entre as medidas feitas com o *Bilicheck*® ($r = 0,86$) e com o JM-103® ($r = 0,85$), porém uma correlação mais baixa nas medidas realizadas com o *Bilimed*® ($r = 0,70$). Os autores concluíram que o *Bilicheck*® e o JM-103® são ferramentas de triagem adequadas para hiperbilirrubinemia moderada, independente da pigmentação da pele (RAIMONDI *et al.*, 2012). Revisão recente da literatura corrobora com os achados acima de que o *Bilicheck* e o *Minolta* (JM-103® foi a versão mais recente neste estudo) são adequados para uso em população multiracial (MOEY, 2017).

A medida transcutânea da bilirrubina não é indicada, pelos fabricantes dos bilirrubinômetros, durante ou após a fototerapia. Entretanto, estudos têm demonstrado que o efeito do branqueamento da pele causado pela fototerapia ocorre em áreas expostas à luz, enquanto áreas de pele cobertas permanecem ictéricas. Portanto, áreas de pele protegidas durante a fototerapia mantém a confiabilidade da medida transcutânea da bilirrubina durante a fototerapia (POVALUK, SHWETZ, KLIEMANN, 2011; RADFAR *et al.*, 2016; PENDSE *et al.*, 2017).

Recente meta-análise avaliou a correlação entre a BTc e a BTs durante a fototerapia em RNT e próximos do termo, verificando que a correlação entre as medidas é menor quando comparada com medidas realizadas em RN não submetidos a fototerapia. Entretanto, a correlação entre as medidas apresenta tendência a melhorar após a suspensão da fototerapia (GRABENHENRICH *et al.*, 2014; NAGAR *et al.*, 2016). Analisando 189 comparações entre BTc e BTs provenientes de 86 RN (47 RNPT e 39 RNT) observou-se diferença entre as medidas antes da fototerapia de 0,6 mg/dL, 8 horas após a suspensão da fototerapia essa diferença era de 2,4 mg/dL, diminuindo gradativamente para valores prévios à fototerapia, sendo esta diferença de 1,8 mg/dL com 8 a 16 horas, 1,1 mg/dL com 16 a 24 horas e 0,8 mg/dL após 24 horas da suspensão da fototerapia. Já outro estudo encontrou boa correlação entre as medidas sérica e transcutânea de bilirrubina 8 horas após a suspensão da fototerapia (JUSTER-REICHER *et al.*, 2014).

2.6 CONDUTA TERAPÊUTICA NA ICTERÍCIA NEONATAL

2.6.1 Medidas gerais

Recomenda-se a manutenção do aleitamento materno para RN ictéricos, com a devida avaliação da adequação da oferta, aumentando a frequência das mamadas de 8 para 12 vezes ao dia. Suplementação com fórmula deve ser considerada em caso de ingesta inadequada, perda de peso excessiva, sinais de desidratação ou icterícia significativa. A fototerapia deverá ser interrompida para o aleitamento materno, exceto se os níveis de bilirrubina estiverem próximos dos níveis de exsanguineotransfusão (MUCHOWSKI, 2014). Neonatos em aleitamento materno exclusivo, com frequência de mamadas ≥ 8 vezes ao dia, têm menor incidência de hiperbilirrubinemia (CHEN; YEH; CHEN, 2015).

2.6.2 Fototerapia

Atualmente, a maioria dos casos de hiperbilirrubinemia indireta é controlada pela fototerapia, quando aplicada de maneira adequada. Os fatores que afetam a eficácia da fototerapia em reduzir os níveis de BT são a superfície corpórea exposta, o comprimento de onda e a irradiância (intensidade) da fototerapia (BHUTANI, 2011). Sabe-se, também, que a hemoglobina atua como um concorrente da bilirrubina na absorção da luz, sendo assim, altos índices de hematócrito podem também diminuir a eficácia da fototerapia (LAMOLA *et al.*, 2013).

Os tipos de fototerapia incluem lâmpadas fluorescentes, halógenas, de fibra ótica e LED. O comprimento de onda da luz, para maior absorção da bilirrubina-albumina, compreende a faixa azul de 425 a 475nm, e as lâmpadas azuis são as ideais para o tratamento da hiperbilirrubinemia. A intensidade da luz é verificada por meio da medida da irradiância espectral ($\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) aferida com radiômetro, conforme a fonte de luz – fluorescente ou LED. Para tal, considera-se o colchão onde o RN está como um retângulo de 30cm x 60cm e mede-se a irradiância nas quatro pontas e no centro, calculando-se então a média dos cinco pontos. A irradiância de cada aparelho pode ser aferida por meio de radiômetros fabricante-específicos. A irradiância de 8 a

10 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ é considerada *standard* ou padrão e irradiância $\geq 30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ é de alta intensidade. Na última década, a fototerapia com lâmpadas azuis LED tem sido amplamente empregada em virtude da emissão de luz de alta intensidade com geração de pouco calor, da menor emissão de luz infravermelha e ultravioleta, do baixo consumo de energia e da grande durabilidade em milhares de horas (VREMAN *et al.*, 2008; TRIDENTE; DE LUCA, 2012; DRAQUE; ALMEIDA, 2015).

O mecanismo de ação da fototerapia é a conversão da bilirrubina em fotoisômeros mais polares, denominados de lumirrubina, que podem ser excretados sem conjugação. O início da formação dos fotoisômeros ocorre rapidamente após o início da fototerapia, mesmo antes da percepção da diminuição dos níveis de BTs. A evidência do rápido início da formação dos fotoisômeros no sangue corrobora com a hipótese de que o sítio de ação primário da fototerapia é a circulação capilar (MREIHIL *et al.*, 2015). Este fato já foi evidenciado em estudo realizado na Dinamarca, onde os autores avaliaram 112 RN ≥ 33 semanas com icterícia não hemolítica, tratados com fototerapia e randomizados em dois grupos, em posição supina exclusiva ou alternando posição supina e prona. Após 12 horas de fototerapia a diminuição de BT foi de 32% em ambos os grupos, após 24 horas foi respectivamente de 49 e 50%. Os autores concluíram que a mudança de posição não interfere na eficácia da fototerapia (DONNEBORG; KNUDSEN; EBBESEN, 2010).

Ensaio clínico randomizado demonstraram menor prejuízo no neurodesenvolvimento, porém aumento na mortalidade em prematuros extremos, principalmente em RNPT $< 750\text{g}$ com necessidade de suporte ventilatório, quando submetidos a tratamento com fototerapia agressiva. Possíveis estratégias sugeridas para otimizar a relação risco-benefício na diminuição dos níveis séricos de BT são diminuição da irradiância da fototerapia para este grupo de pacientes e utilização de lâmpadas LED, devido a faixa de onda mais estreita, limitando desta maneira a exposição à luz que não interage de maneira otimizada com a bilirrubina. Outros fatores a serem considerados são a fototerapia cíclica e outras alternativas de tratamento para a hiperbilirrubinemia, como estudos com derivados da porfirina, que atuam como inibidores da heme-oxigenase (MORRIS *et al.*, 2008; TYSON *et al.*, 2012; ARNOLD; PEDROZA; TYSON, 2014).

Demonstrou-se em RN que a fototerapia pode ocasionar danos ao ácido desoxirribonucleico (DNA) de linfócitos periféricos. Entretanto sabe-se que a célula humana tem capacidade de reparar danos ao DNA inúmeras vezes ao dia. Neonatos

têm sido tratados com fototerapia desde 1958, até então de maneira aparentemente segura. Entretanto, efeitos a longo prazo necessitam ser melhor estudados (TATLI *et al.*, 2008).

Em recente revisão da literatura os autores não encontraram associação entre exposição à fototerapia de onda azul no período neonatal com o desenvolvimento de nevo melanocítico (LAI; YEW, 2016).

Dois estudos retrospectivos realizados na Califórnia avaliaram a associação de neoplasias em crianças abaixo de um ano de vida, nascidas acima de 35 semanas de idade gestacional, com a exposição à fototerapia no período neonatal. No primeiro estudo, os autores observaram discreto aumento no risco de neoplasias principalmente de leucemia mielóide e neoplasias renais nos pacientes que haviam sido submetidos a fototerapia no período neonatal, risco estimado de 9,4/100.000, com número estimado de pacientes expostos para sofrer dano de 10.638 (WICKREMASINGHE *et al.*, 2016). O outro estudo também encontrou associação entre pacientes expostos à fototerapia e ocorrência de neoplasia, principalmente leucemia não linfocítica e neoplasias hepáticas, porém após analisadas as variáveis de confusão deste estudo, esta associação não demonstrou significância estatística. Entretanto, a possível associação de eventual causalidade entre fototerapia e neoplasia sugere que fototerapia sem indicação precisa deva ser evitada (NEWMAN *et al.*, 2016).

Existe também preocupação da associação da fototerapia com efeitos deletérios de radicais livres. Um estudo demonstrou efeito negativo em várias partes do sistema oxidante / antioxidante em neonatos com hiperbilirrubinemia submetidos a fototerapia, os autores deste estudo concluíram que os RN expostos a fototerapia são expostos a um possível estresse oxidativo (AYCICEK; EREL, 2007).

2.7 ENCEFALOPATIA BILIRRUBÍNICA

A encefalopatia bilirrubínica aguda caracteriza-se inicialmente por sinais e sintomas inespecíficos como letargia e recusa alimentar. Com a progressão da doença ocorrem alterações no tônus muscular (hipotonia e hipertonia) e choro agudo. A evolução caracteriza-se por opistótono, paralisia do olhar, febre, convulsões, apnéia e morte. O termo *Kernicterus*, descrito pela primeira vez para representar a patologia

da doença, foi utilizado para descrever a coloração amarelada dos núcleos da base e representa a condição crônica da doença, caracterizada por movimentos distônicos e atetóides, decorrentes de lesão nos gânglios da base, perda auditiva neurosensorial, comprometimento motor ocular com paresia vertical do olhar, displasia dentária, hipotonia e ataxia secundária ao comprometimento cerebelar (SHAPIRO, 2010; KAPLAN; BROMIKER; HAMMERMAN, 2011).

Apesar dos esforços para eliminar o dano cerebral permanente e irreversível devido à encefalopatia bilirrubínica, esta condição continua existindo não somente em países subdesenvolvidos, mas também em países desenvolvidos. Alguns autores haviam referido um desaparecimento e posterior ressurgimento do *Kernicterus* nas últimas duas décadas. Não há dúvidas de que o advento da exsanguineotransusão, fototerapia e profilaxia da isoimunização Rh, uma das principais causas de *Kernicterus*, resultou na diminuição de sua incidência em países desenvolvidos, entretanto, há controversa se esta situação desapareceu e ressurgiu ou se nunca deixou de existir (KAPLAN; BROMIKER; HAMMERMAN, 2011).

No Canadá observou-se diminuição dos casos de hiperbilirrubinemia grave nos últimos 10 anos, provavelmente associado à introdução do *guideline* canadense a partir de 2007, e também à maior preocupação dos médicos com relação à icterícia, observando-se os inúmeros estudos publicados na literatura nos últimos anos (CANADIAN PEDIATRIC SOCIETY, 2007; SGRO *et al.*, 2016).

O Japão, país que atualmente evidencia a melhor taxa mundial de sobrevivência de prematuros extremos, fez um levantamento da ocorrência de *Kernicterus* em prematuros abaixo de 30 semanas, com diagnóstico baseado na ocorrência de hiperbilirrubinemia no período neonatal (BTs > 15 mg/dL) e evolução clínica com sinais clínicos durante a infância de sequelas motoras (atetose, distonia), alterações específicas em ressonância nuclear magnética e/ou no potencial auditivo evocado do tronco encefálico. A incidência de *Kernicterus* estimada nesta população foi de 1,8/1000 RNPT < 30 semanas (MORIOKA *et al.*, 2015).

Em contraste com os países desenvolvidos, em países de baixa renda ainda se observa altas taxas de exsanguineotransfusões evitáveis, de mortalidade e de desordens neurológicas associadas à encefalopatia bilirrubínica (OLUSANYA; OGUNLESI; SLUSHER, 2014).

Uma revisão sistemática da literatura avaliou estudos que fizeram a análise de um total de 395 RN com níveis de BT $\geq 400 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 23,4 \text{ mg/dL}$), observou-se

nesta revisão que 117 (30%) destes pacientes evoluíram com sequelas. A sequela mais comum foi a alteração motora, presente em 72 pacientes (62%), seguida da perda auditiva neurosensorial em 23 (20%). O risco de sequelas neste subgrupo foi de 26,9%, sendo que em 18% destes as sequelas foram consideradas graves. No grupo dos prematuros, foram analisados um total de 505 pacientes com hiperbilirrubinemia, dos quais 488 (97%) foram acompanhados. Destes, 140 (28%) evoluíram com sequelas, 60 (43%) apresentaram dificuldades de aprendizagem, 39 (28%) paralisia cerebral e 33 (24%) perda auditiva neurosensorial, e 8 tiveram mais de um tipo de comprometimento. Observou-se risco de 29,4% de pelo menos um tipo de sequela em prematuros que tiveram hiperbilirrubinemia grave (MWANIKI *et al.*, 2012).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo prospectivo do tipo Teste Diagnóstico, para verificar a acurácia do *BiliUFPR*®, um analisador de BTc para a avaliação da icterícia neonatal.

3.2 HIPÓTESE DE ESTUDO

H1: (hipótese alternativa) a medida transcutânea da bilirrubina em recém-nascidos, realizada pelo analisador transcutâneo de bilirrubina *BiliUFPR*®, representa a medida sérica da bilirrubina.

H0: (hipótese de nulidade) a medida transcutânea da bilirrubina em recém-nascidos, realizada pelo analisador transcutâneo de bilirrubina *BiliUFPR*®, não representa a medida sérica da bilirrubina.

3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Paraná.

Os dados foram coletados no Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR), Curitiba, Paraná, de neonatos internados no Alojamento Conjunto (AC) e na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN).

O Serviço de Neonatologia do CHC-UFPR é credenciado no Sistema Único de Saúde (SUS) como um centro terciário para tratamento de RNPT e de alto risco. A UTIN conta com dez leitos de Terapia Intensiva Neonatal, vinte leitos de cuidados de risco intermediário e cinco leitos de unidade de cuidados intermediários canguru. A taxa de ocupação, durante o período do estudo, foi próxima ou superior a 100%. A Maternidade do CHC-UFPR possui 21 leitos de AC, sistema hospitalar em que, logo após o nascimento, o RN sadio permanece no mesmo ambiente que sua mãe em período integral, até a alta hospitalar.

A coleta de dados foi realizada no período de 05 de novembro de 2015 a 23 de fevereiro de 2017.

3.4 POPULAÇÃO FONTE

Nasceram no ano de 2016 na Maternidade do CHC-UFPR 1536 neonatos, 288 destes foram encaminhados para internação na UTIN e o restante para o AC.

Além dos RN provenientes do próprio CHC-UFPR, a UTIN recebe pacientes provenientes de outras instituições. No período de um ano (de fevereiro de 2016 a janeiro de 2017) internaram na UTIN 438 neonatos, destes, 259 eram prematuros (Idade gestacional < 37 semanas). O número de pacientes internados na UTIN neste período foi de aproximadamente 36 RN ao mês.

O AC também eventualmente recebe pacientes provenientes de outras instituições. A taxa de internação do AC no período do estudo foi em média de 140 RN ao mês.

Em um levantamento de dados realizado na UTIN no período de um ano (de fevereiro de 2016 a janeiro de 2017), dos 438 RN que internaram na UTIN, 260 (60%) apresentaram icterícia clínica e 159 RN (36%) necessitaram de tratamento com fototerapia. Somente dois RN neste período necessitaram de exsanguineotransfusão. No AC, em um levantamento de dados dos últimos seis meses, cerca de 56% dos RN apresentaram algum grau de icterícia clínica e menos de 10% necessitaram de fototerapia.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- ✓ Recém-nascidos em vigência de manifestação clínica de icterícia, que tiveram indicação pelo médico assistente de coleta sanguínea para a dosagem de bilirrubina sérica.
- ✓ Recém-nascidos com manifestação clínica de icterícia nos quais foi possível realizar a medida transcutânea de bilirrubina com o analisador *BiliUFPR®* concomitantemente à medida realizada com o analisador JM-105®.

- ✓ Pacientes cujos pais ou responsáveis legais concordaram com a participação no estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, TCLE (Apêndice 1).

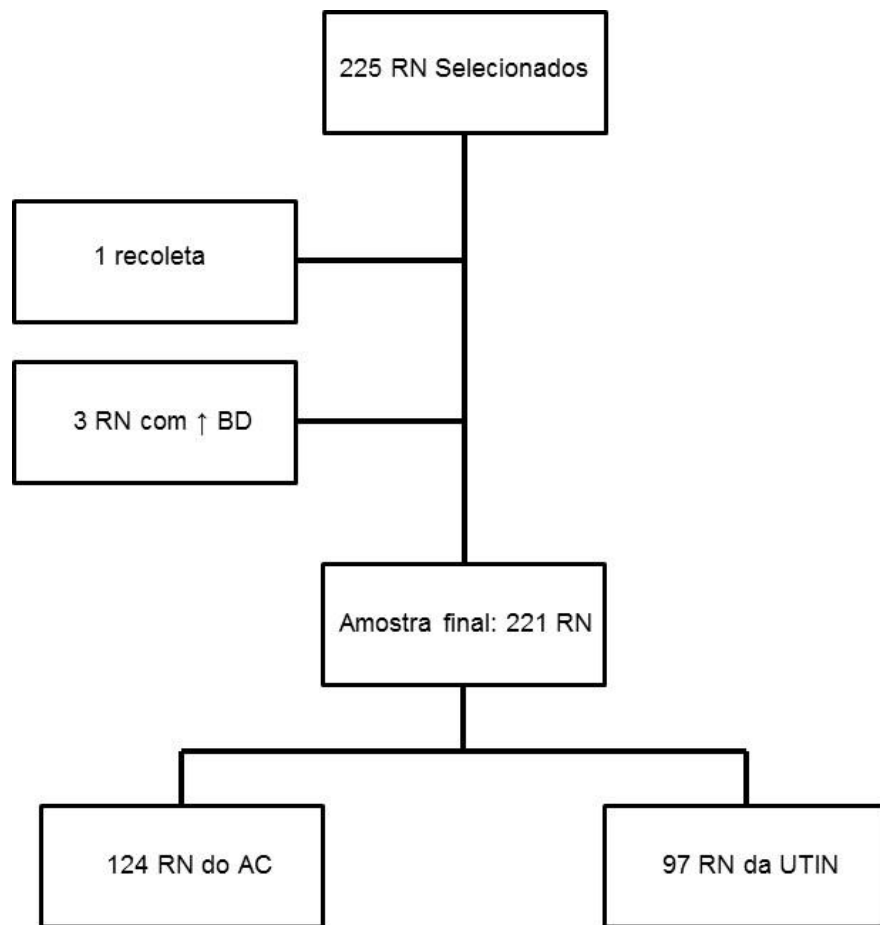
3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- ✓ RN com lesões de pele ou malformações nos locais destinados à medida transcutânea da bilirrubina (região frontal e esternal);
- ✓ RN em vigência de tratamento fototerápico;
- ✓ RN que terminaram o tratamento fototerápico há menos de 24 horas do momento das dosagens de bilirrubina;
- ✓ RN tiveram a fração de bilirrubina direta $> 1,5$ mg/dL.

3.7 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Um total de 225 pacientes foram selecionados inicialmente. Destes, um foi excluído devido à necessidade de coleta da amostra sanguínea obtida no momento das comparações e três outros pacientes foram excluídos após a realização das medidas devido apresentarem resultado de BD $> 1,5$ mg/dL. A população de estudo foi então composta de 221 RN que, na vigência de manifestação clínica de icterícia, necessitaram de coleta sanguínea para a dosagem da BTs e/ou nos quais foi possível fazer a medida transcutânea de bilirrubina simultaneamente com os analisadores JM-105® e *BiliUFPR*®. Alguns RN tiveram medidas pareadas realizadas mais de uma vez. A descrição geral da amostra está representada na Figura 7.

FIGURA 7 - DESCRIÇÃO GERAL DA AMOSTRA



FONTE: O autor (2017).

NOTA: RN – recém-nascido (s); TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido; BD – bilirrubina direta; AC – Alojamento Conjunto; UTIN – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

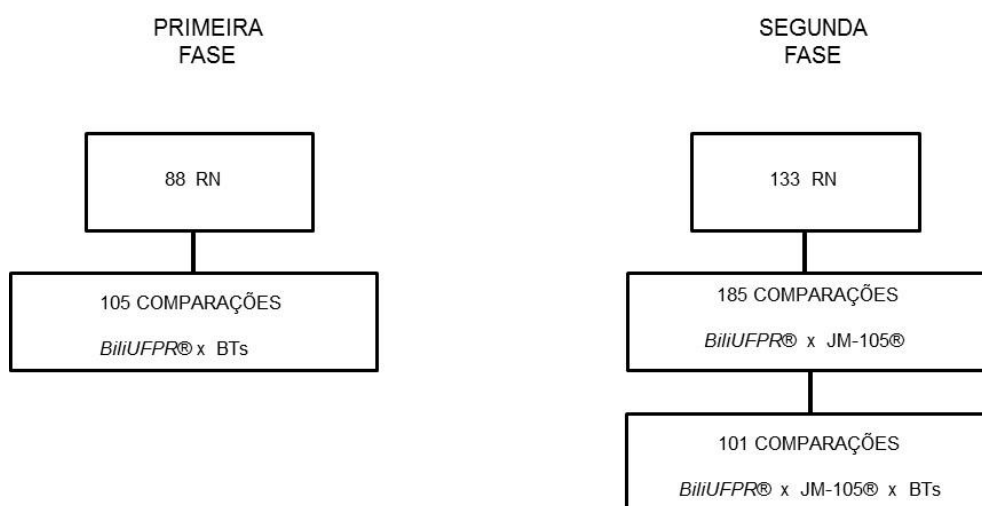
3.8 AMOSTRA E TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM

A amostra foi obtida da população de estudo por meio de técnica de amostragem não probabilística, de conveniência, de acordo com a disponibilidade da pesquisadora de estar presente ou de comparecer à UTIN e ao AC do CHC-UFPR para realizar a coleta de dados.

Houve dois períodos de coleta de dados, o primeiro período estendeu-se de 05 de novembro de 2015 a 04 de abril de 2016. Após esta coleta de dados iniciais, e com base nestes resultados, o analisador *BiliUFPR®* foi submetido a ajustes técnicos. Então procedeu-se à nova etapa de coleta de dados. O segundo período de coleta

ocorreu de 23 de julho de 2016 a 23 de fevereiro de 2017. Para os dois períodos a técnica de amostragem utilizada foi a mesma. A Figura 8 representa a descrição da amostra de acordo com as etapas de coleta de dados.

FIGURA 8 – DESCRIÇÃO GERAL DAS ETAPAS DE COLETA DE DADOS.



FONTE: O autor (2017).

NOTA: RN = recém-nascido (s), BTs = bilirrubina sérica, BTc = bilirrubina transcutânea

3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO

Os dados coletados e registrados em planilha eletrônica incluíram:

- Iniciais do nome do paciente.
- Número do registro do prontuário hospitalar.
- Dados do nascimento: data, horário e local.
- Peso ao nascimento: obtido em gramas em balança digital, Filizola® Baby (Filizola, Brasil), cuja capacidade máxima de aferição é peso de 15 kilogramas.
- Idade pós-natal do RN calculada em horas de vida.
- Sexo: feminino ou masculino.
- Idade gestacional ao nascimento (em semanas de gestação): Foram considerados os critérios utilizados pelo Serviço de Neonatologia do CHC-UFPR, que utiliza a idade gestacional segundo a ultrassonografia obstétrica realizada entre a 10ª e 13ª semana de gestação (IG ecográfica). Na ausência

deste dado, considerou-se a data da última menstruação materna (DUM) aplicando-se a regra de *Naegele* (IG cronológica). Quando estas informações não estavam disponíveis ou eram discordantes, a idade gestacional foi estimada por meio do método de *New Ballard* (BALLARD et al.,1991), realizando-se o exame clínico do neonato nas primeiras 24 horas de vida. Foram considerados prematuros os RN nascidos com idade gestacional inferior a 37 semanas.

- h) Peso para a idade gestacional ao nascimento: os RN foram classificados em AIG (adequado para a idade gestacional), PIG (pequeno para a idade gestacional) e GIG (grande para a idade gestacional), na sala de parto, após a primeira pesagem. Os dados antropométricos do RN foram coletados e comparados à referência de Fenton; Kim (2013) (Anexo 1) e os RN foram classificados como: AIG: peso ao nascimento entre o 10º e o 90º percentil, PIG: peso ao nascimento abaixo do 10º percentil e GIG: peso ao nascimento acima do 90º percentil.
- i) Presença de fatores de risco para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia significativa, classificando os recém-nascidos em alto risco, risco intermediário e baixo risco. 1) Alto risco: BTs ou BTc na zona de alto risco, ou seja, acima do percentil 95 segundo nomograma de risco de Buthani, Johnson, Sivieri (1999), (Anexo 2), icterícia precoce, presente nas primeiras 24 horas de vida, incompatibilidade ABO ou Rh ou outra doença hemolítica conhecida, prematuridade, história de filho anterior submetido à fototerapia, céfalo-hematoma ou equimoses. 2) Risco intermediário: BTs ou BTc na zona de risco intermediário, ou seja, entre os percentis 40 e 95 antes da alta hospitalar segundo nomograma de Buthani, Johnson, Sivieri (1999), (Anexo 2), idade gestacional entre 37 e 38 semanas, macrossômico filho de mãe diabética, idade materna superior a 25 anos, irmão prévio com icterícia, sexo masculino. 3) Baixo risco: BTs ou BTc na zona de baixo risco, ou seja, abaixo do percentil 40 no nomograma de Buthani, Johnson, Sivieri (1999), (Anexo 2), idade gestacional acima de 40 semanas, raça negra, alimentação exclusiva com fórmula láctea.
- j) Tipagem sanguínea (TS) do RN, quando realizada.
- k) CD do RN quando realizado. O teste de CD detecta a presença de imunoglobulina, de complemento ou de ambos ligados à membrana dos

glóbulos vermelhos. Este exame ajuda a determinar se a causa da hemólise é de mediação imune (KEIR *et al.*, 2015).

- l) Tipagem sanguínea materna e Coombs Indireto (CI), quando realizado.
- m) Fototerapia, quando havia sido realizada previamente, anotou-se a data e horário do término.
- n) Dosagem transcutânea de bilirrubina expressa em mg/dL, obtida com o *BiliUFPR®*, analisador transcutâneo de bilirrubina, sendo anotado o horário e a data da realização das medidas para cada paciente.
- o) Dosagem sérica de bilirrubina realizada concomitantemente à medida transcutânea. A dosagem sérica foi realizada pelo laboratório do CHC-UFPR que utilizou o método colorimétrico diazo-reagente realizado no aparelho *Architect®* (Abbott, EUA). O método diazo-reagente determina a dosagem da bilirrubina por meio da adição de um reagente, que produz um substrato colorido específico, medido por espectrofotometria. A fração conjugada da bilirrubina reage diretamente com o reagente e a fração não conjugada necessita de um catalizador (LO; DOUMAS, 2011).
- p) Dosagem transcutânea de bilirrubina expressa em mg/dL, obtida com o bilirrubinômetro JM-105®, sendo anotado o horário e a data da realização das medidas para cada paciente. As medidas transcutâneas realizadas com o JM-105® foram realizadas apenas na segunda fase de coleta de dados.

3.10 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO

Na primeira fase de coleta de dados, naqueles RN com indicação de coleta sanguínea para a realização da dosagem sérica de bilirrubina e que apresentavam manifestação clínica de icterícia, foram realizadas medidas transcutâneas de bilirrubina utilizando-se o analisador não invasivo *BiliUFPR®*. Foram realizadas nesta fase 105 comparações provenientes de 88 RN. A medida foi feita encostando-se levemente o aparelho na região frontal e esternal do paciente. Foram realizadas três medidas em cada local de medição para cada paciente. Os valores visualizados no *display* do aparelho, em mg/dL, foram anotados inicialmente no protocolo de coleta de dados (Apêndice 2), juntamente com a data e o horário da realização das medidas. O

aparelho era calibrado em superfície branca própria (calibrador desenvolvido com base de papel branco) antes de cada uso.

O tempo decorrido entre a coleta sanguínea para a dosagem sérica e as medidas transcutâneas não excedeu trinta minutos.

O momento das medidas foi adequado à necessidade de realização de dosagem sérica de bilirrubina para o paciente. Esta indicação foi determinada pelo médico assistente, nas seguintes situações: necessidade de avaliação laboratorial de icterícia clínica, avaliação de rebote de icterícia ou avaliação de função hepática. Os RN eram incluídos no estudo desde que apresentassem evidência de icterícia clínica. Os RN que tiveram coleta de BTs para a avaliação do rebote da icterícia, foram incluídos no estudo desde que houvesse um tempo mínimo de 24 horas após a suspensão da fototerapia. Não foi coletada amostra sanguínea exclusivamente para a realização do estudo.

A coleta sanguínea de bilirrubina foi realizada pelo médico assistente do paciente e algumas vezes pela pesquisadora quando nesta função. O frasco com a amostra sanguínea coletada era sempre envolto com papel alumínio ou papel opaco para ficar protegido da luz.

Todas as medidas transcutâneas de bilirrubina feitas com o *BiliUFPR*® foram realizadas pela pesquisadora e o aparelho era higienizado com álcool a 70% antes de cada uso.

Além das dosagens transcutâneas e séricas da bilirrubina, foram anotados no instrumento de coleta de dados pela pesquisadora, para posterior análise, os seguintes dados obtidos do prontuário de cada paciente: data e horário de nascimento, idade gestacional ao nascimento, idade pós-natal, idade gestacional corrigida, classificação do neonato em PIG, AIG ou GIG, sexo, risco para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia significativa (baixo, intermediário, alto), tipagem sanguínea do RN e CD quando realizado, TS materna e CI quando realizado. Registro de fototerapia prévia, data e horário do término.

Após a primeira fase de coleta de dados, os resultados preliminares foram analisados e o *BiliUFPR*® passou por ajustes técnicos no Departamento de Engenharia Elétrica da UFPR. Os ajustes realizados foram de readequação do *software*, devido à saturação do LED verde na rotina de calibração e correção por interpolação linear da adequação da concentração de bilirrubina a partir das referências das medidas séricas obtidas nesta primeira fase de coleta de dados. Os

ajustes técnicos foram realizados pelo aluno de mestrado do Departamento de Engenharia Elétrica Maurício Nardi, sob a orientação do Professor Dr. Marlio Bonfin.

Na segunda fase de coleta de dados, nos RN ictéricos, nos quais era realizada a medida transcutânea de bilirrubina com o analisador JM-105®, fazia-se concomitantemente a medida com analisador *BiliUFPR*®. As medidas com o JM-105® foram realizadas pelo médico assistente quando este as indicava, ou pela própria pesquisadora na função de médica assistente. As medidas com o JM-105® foram realizadas somente no esterno dos RN conforme rotina da unidade. O aparelho já lança no *display* a média de três medidas. As medidas foram realizadas com intervalo máximo de 30 minutos. Quando indicada pelo médico assistente, a dosagem sérica de bilirrubina era incluída. Desta segunda fase do estudo participaram 133 RN, dos quais obteve-se 185 comparações entre as medidas dos dois aparelhos, em 101 destas comparações pareadas obteve-se também a BTs.

3.11 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Todos os dados foram registrados exclusivamente pela pesquisadora no instrumento de coleta de dados (Apêndice 2). Os dados obtidos foram digitados pela pesquisadora em planilha eletrônica (*Microsoft Excel*®– Versão 2013), conferidos e exportados para o *software* de estatística *Statistica* - *Statsoft*®, de propriedade do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Paraná.

3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas estão expressas em frequências absolutas e relativas. As medidas de tendência central e de dispersão em médias e desvio padrão [média \pm DP (desvio-padrão)] para as variáveis contínuas de distribuição simétrica e em medianas, valores mínimo e máximo (mediana, mínimo – máximo), para as variáveis de distribuição assimétrica.

Para as medidas de BTc realizadas pelo *BiliUFPR*® foi considerado o valor obtido a partir da média aritmética das duas medidas mais concordantes de cada paciente.

Gráficos de dispersão foram elaborados para estimar o coeficiente de correlação de Pearson (r) entre as medidas séricas e transcutâneas de bilirrubina. Foi considerado o coeficiente 1 como correlação linear perfeita, 0,90 a 0,99 correlação muito forte, 0,70 a 0,89 correlação forte, 0,40 a 0,69 correlação moderada, 0,20 a 0,39 correlação fraca, 0,00 a 0,19 correlação muito fraca.

Para avaliar a concordância entre as medidas, estimando a diferença média entre as medidas de bilirrubina sérica e as medidas transcutâneas foram representados gráficos de Bland-Altman ($\pm 1,96$ Desvio Padrão).

Utilizando as medidas séricas como padrão de referência, buscou-se um ponto de corte confiável nas medidas de BTc. Calculou-se a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), acurácia, porcentagem de falsos positivos e de falsos negativos para valores de corte de bilirrubina desde 8 a 14 mg/dL.

Para a avaliação da influência das variáveis analisadas na correlação entre as medidas séricas e transcutâneas recorreu-se a ANOVA de Kruskal-Wallis, quando se avaliou mais de duas categorias da mesma variável e ao Teste de Mann-Whitney, quando existiam apenas duas categorias da mesma variável. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

3.13 ÉTICA EM PESQUISA

Esta pesquisa foi registrada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do CHC-UFPR sob o número CAAE: 45050615.9.0000.0096 (Anexo 4). Para todos os participantes da pesquisa, os pais ou responsáveis legais pelos recém-nascidos, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1), de acordo com a Resolução 466/12 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

3.14 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

A pesquisa foi delineada de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos, conforme compromisso firmado com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) do CHC-UFPR na ocasião da submissão do projeto.

Para a segunda fase de coleta de dados foi enviada emenda ao CEP informando a inclusão do bilirrubinômetro JM-105® no estudo. O TCLE foi reformulado, e assim como a emenda, também foi aprovado pelo CEP.

Relatórios semestrais foram enviados ao CEP durante a condução da pesquisa.

3.15 FOMENTO PARA A PESQUISA E INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

O equipamento *BiliUFPR*® foi desenvolvido pelo Departamento de Engenharia Elétrica e Departamento de Pediatria do CHC-UFPR e recebeu apoio financeiro da Fundação Araucária de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Paraná até o ano de 2013.

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO GERAL DAS CARACTERÍSTICAS DOS NEONATOS QUE CONSTITUÍRAM A AMOSTRA

A população de estudo foi composta de 221 RN, sendo 125 RNT (56,6%) e 96 RNPT (43,4%). A média da idade gestacional ao nascimento foi de $36,4 \pm 3,0$ semanas e do peso de nascimento de $2775,9 \pm 762,1$ gramas. No momento da avaliação, a maioria dos RN (80,1%) apresentava idade pós-natal menor ou igual a três dias de vida, 15,8% entre três e sete dias, 3,6% entre sete e quatorze dias e apenas 0,4% acima de quatorze dias de vida.

As características gerais dos neonatos que constituíram a amostra do estudo estão descritas na Tabela 1 representada abaixo.

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA (n = 221)

Características	Valor
Média da idade gestacional ao nascimento (semanas)	36,4 ± 3,0
Média da idade gestacional no momento da avaliação (semanas)	36,7 ± 2,9
Média do peso ao nascimento (gramas)	2775,9 ± 762,1
Média do peso no momento da avaliação (gramas)	2619,5 ± 719,9
Idade pós-natal	
≤ 3 dias	177 (80,1%)
> 3 a ≤ 7 dias	35 (15,8%)
> 7 a ≤ 14 dias	8 (3,6%)
> 14 dias	1 (0,4%)
Sexo	
Feminino	105 (47,5%)
Masculino	116 (52,5%)
Classificação do RN	
PIG	22 (9,9%)
AIG	187 (84,6%)
GIG	12 (5,4%)
Fatores de risco para fototerapia	
Baixo	11 (5%)
Intermediário	100 (45,2%)
Alto	110 (49,8%)
Tipo sanguíneo do RN	
A positivo	44 (19,9%)
A negativo	1 (0,4%)
B positivo	19 (8,6%)
B negativo	2 (0,9%)
AB positivo	1 (0,4%)
AB negativo	0 (0,0%)
O positivo	69 (31,2%)
O negativo	10 (4,5%)
Desconhecido	75 (33,9%)
Coombs Direto do RN	
Não reagente	133 (60,2%)
Reagente	9 (4,1%)
Não realizado	79 (35,7%)
Tipo sanguíneo materno	
A positivo	75 (33,9%)
A negativo	7 (3,4%)
B positivo	20 (9,0%)
B negativo	1 (0,4%)
AB positivo	4 (1,8%)
AB negativo	1 (0,4%)
O positivo	100 (45,2%)
O negativo	9 (4,1%)
Desconhecido	4 (1,8%)
Procedência do RN	
AC	124 (56,1%)
UTIN	97 (43,9%)

FONTE: O autor (2017).

NOTA: PN = peso de nascimento, RN = recém-nascido (s), PIG = pequeno para a idade gestacional, AIG = adequado para a idade gestacional, GIG = grande para a idade gestacional, AC = Alojamento Conjunto, UTIN = Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

4.2 COMPARAÇÃO ENTRE AS MEDIDAS SÉRICAS E TRANSCUTÂNEAS DE BILIRRUBINA OBTIDAS COM O *BiliUFPR*® DURANTE A PRIMEIRA FASE DO ESTUDO.

Na primeira fase do estudo foram realizadas 105 comparações entre a BTs e a BTc realizadas com o *BiliUFPR*® na região frontal e esternal dos neonatos.

Na Tabela 2 estão apresentadas as médias das medidas de BTc realizadas com o *BiliUFPR*® (região frontal e esternal) e da BTs na primeira fase do estudo.

TABELA 2 - MÉDIAS DAS MEDIDAS DE BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA FRONTAL E ESTERNAL REALIZADAS COM O *BiliUFPR*® E DA BILIRRUBINA SÉRICA NA PRIMEIRA FASE DO ESTUDO (n = 105)

	Média + DP	IC 95%
<i>BiliUFPR</i> ® Btc frontal	6,5 \pm 1,9	6,1 – 6,9
<i>BiliUFPR</i> ® Btc esternal	6,6 \pm 2,0	6,2 – 7,0
BTs	10,2 \pm 3,7	9,5 – 10,9

FONTE: O autor (2017).

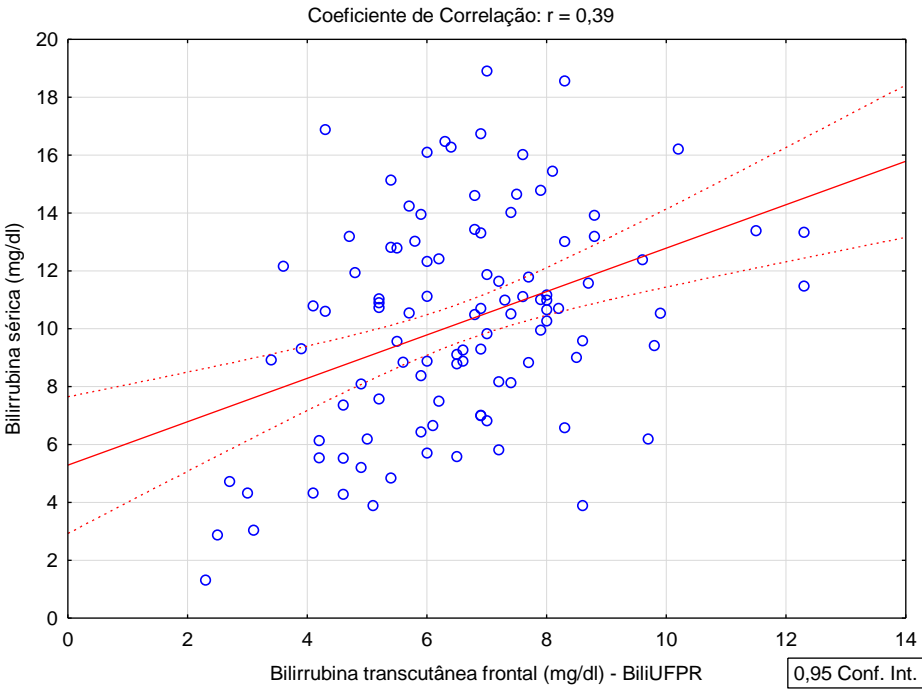
NOTA: Não houve diferença significativa entre BTc frontal e esternal: $p = 0,50$.

Houve diferença significativa entre BTc frontal / esternal e BTs: $p = 0,01$.

BTs = bilirrubina sérica, BTc = bilirrubina transcutânea.

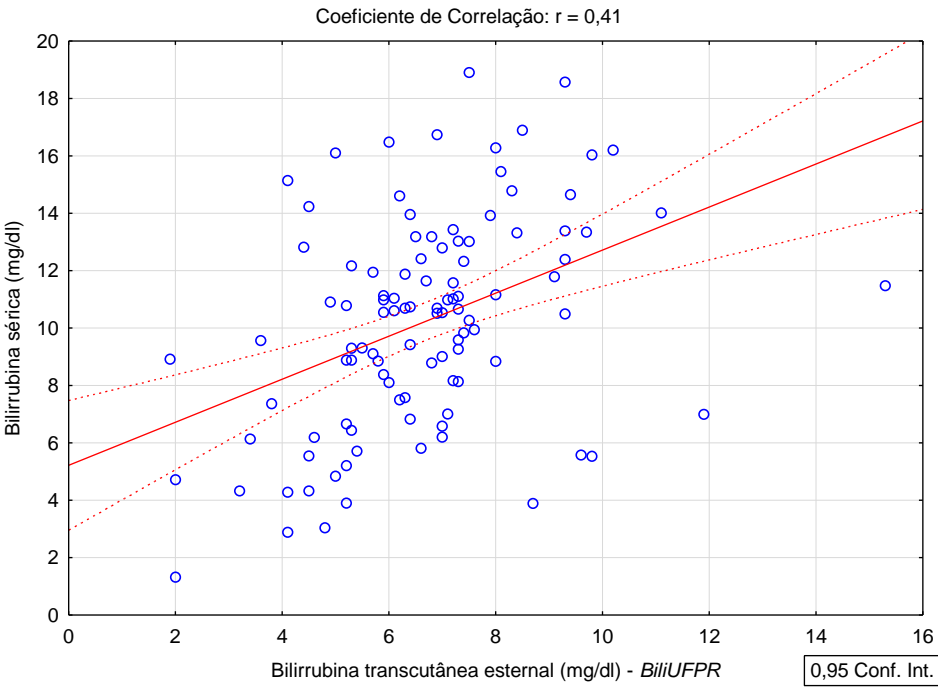
O coeficiente de correlação de Pearson entre a BTs e a BTc realizada com o *BiliUFPR*® na primeira fase do estudo foi de 0,39 na região frontal e de 0,41 na região esternal. A correlação entre as medidas na região frontal está representada no Gráfico 4 e na região esternal do Gráfico 5.

GRAFICO 4 - CORRELAÇÃO ENTRE A BILIRRUBINA SÉRICA E A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA FRONTAL (BiliUFPR®) NA PRIMEIRA FASE (n = 105)



FONTE: O autor (2017).

GRÁFICO 5 - CORRELAÇÃO ENTRE A BILIRRUBINA SÉRICA E A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA ESTERNAL (BiliUFPR®) NA PRIMEIRA FASE (n = 105)



FONTE: O autor (2017).

4.3 COMPARAÇÃO ENTRE AS MEDIDAS SÉRICAS E TRANSCUTÂNEAS DE BILIRRUBINA OBTIDAS COM O *BiliUFPR*® E COM O JM-105® DURANTE A SEGUNDA FASE DO ESTUDO

Na segunda fase do estudo foram efetuadas 185 medidas pareadas com os analisadores JM-105® (região esternal) e *BiliUFPR*® (região frontal e esternal). Em 101 destas comparações obteve-se também a BTs. Na Tabela 3 estão apresentadas as médias das medidas de bilirrubina obtidas na segunda fase do estudo. Não houve diferença estatística entre as medidas transcutâneas frontal e esternal realizados com o *BiliUFPR*® ($p = 0,48$), porém estas foram consideravelmente menores que as medidas transcutâneas realizadas com o JM-105®, o qual teve média semelhante às dosagens séricas.

TABELA 3 - MÉDIAS DAS MEDIDAS DE BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA REALIZADAS COM O *BiliUFPR*® (FRONTAL E ESTERNAL), COM O JM-105® (ESTERNAL) E DA BILIRRUBINA SÉRICA ($n = 101$)

	Média \pm DP	IC 95%
<i>BiliUFPR</i> ® BTc frontal	8,6 \pm 2,4	8,1 – 9,0
<i>BiliUFPR</i> ® BTc esternal	8,5 \pm 2,3	8,0 – 8,9
JM- 105® BTc esternal	10,5 \pm 3,8	9,8 – 11,3
BTs	10,6 \pm 3,8	9,8 – 11,3

FONTE: O autor (2017).

NOTA: Não houve diferença significativa entre *BiliUFPR*® BTc frontal e esternal: $p = 0,48$.

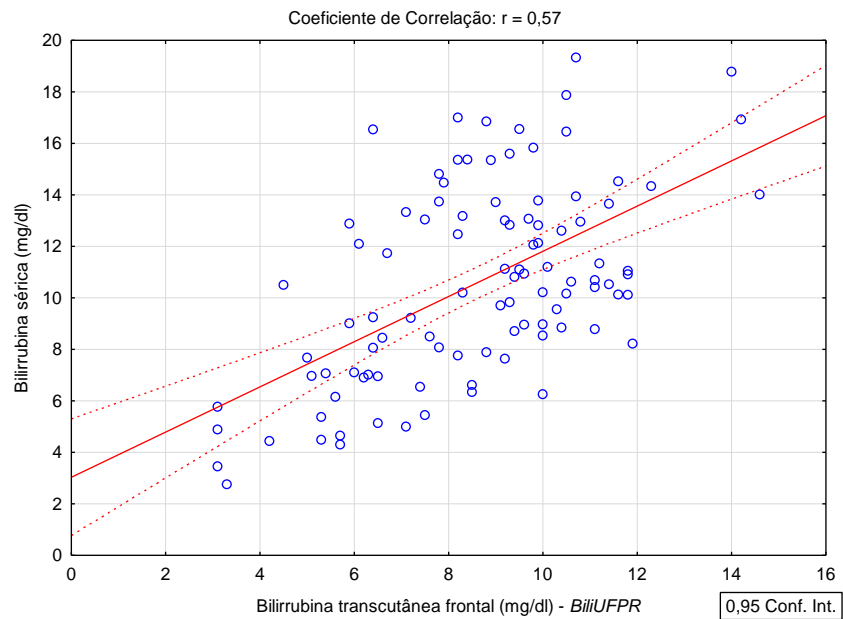
Não houve diferença significativa entre BTc JM-105® e BTs: $p = 0,72$.

Houve diferença significativa entre *BiliUFPR*® e JM-105®/BTs: $p = 0,01$.

BTc = bilirrubina transcutânea, BTs = bilirrubina sérica.

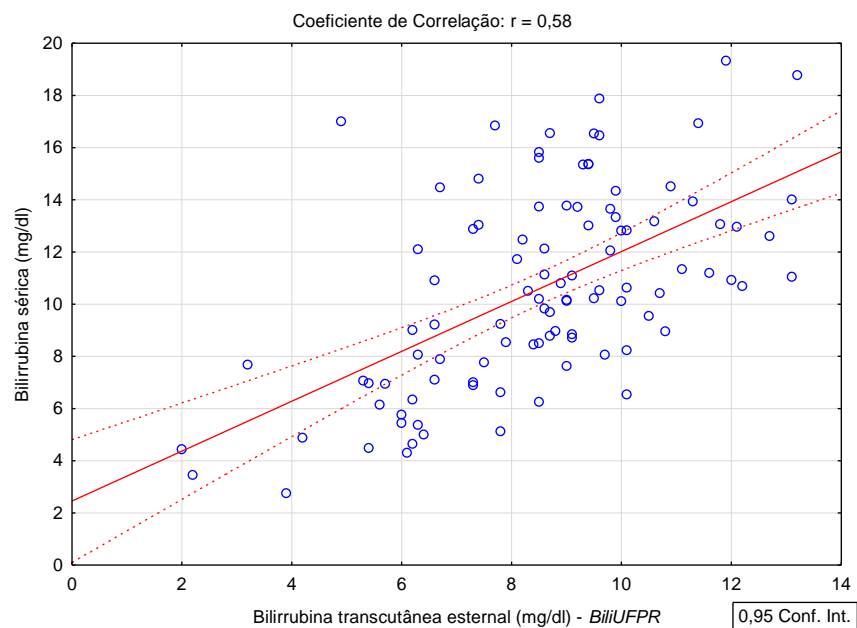
Nos Gráficos 6 e 7 estão representadas as correlações entre as medidas séricas da bilirrubina e as medidas transcutâneas realizadas com o *BiliUFPR*® na segunda fase do estudo. As medidas séricas e transcutâneas realizadas com o *BiliUFPR*® foram semelhantes com relação ao sítio de aferição (correlação frontal = 0,57 e correlação esternal = 0,58). Ambas as correlações foram moderadas e melhores em relação à primeira fase do estudo.

GRÁFICO 6 - CORRELAÇÃO ENTRE A BILIRRUBINA SÉRICA E A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA FRONTAL (*BiliUFPR*®) NA SEGUNDA FASE (n = 101)



FONTE: O autor (2017).

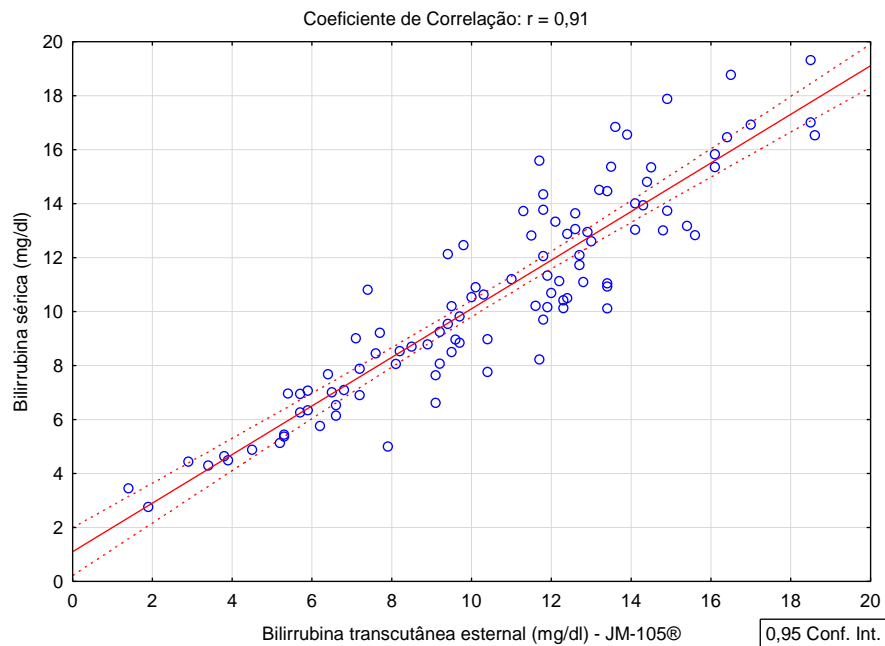
GRÁFICO 7 - CORRELAÇÃO ENTRE A BILIRRUBINA SÉRICA E A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA ESTERNAL (*BiliUFPR*®) NA SEGUNDA FASE (n = 101)



FONTE: O autor (2017).

O Gráfico 8 representa a correlação entre as medidas séricas de bilirrubina e as medidas transcutâneas realizadas com o JM-105® no esterno dos recém-nascidos. Observou-se correlação muito forte entre as medidas ($r = 0,91$).

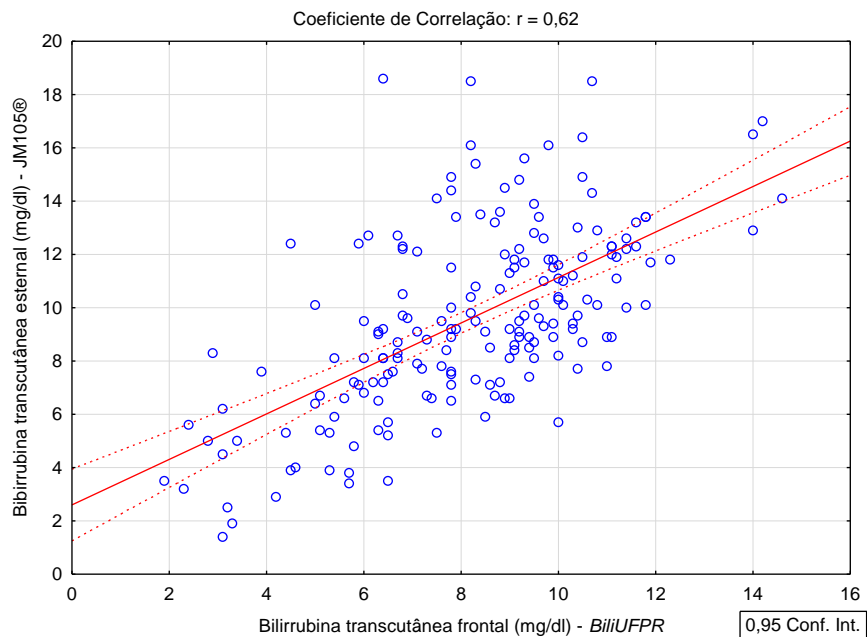
GRÁFICO 8- CORRELAÇÃO ENTRE A BILIRRUBINA SÉRICA E A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA ESTERNAL (JM –105®) (n = 101)



FONTE: O autor (2017).

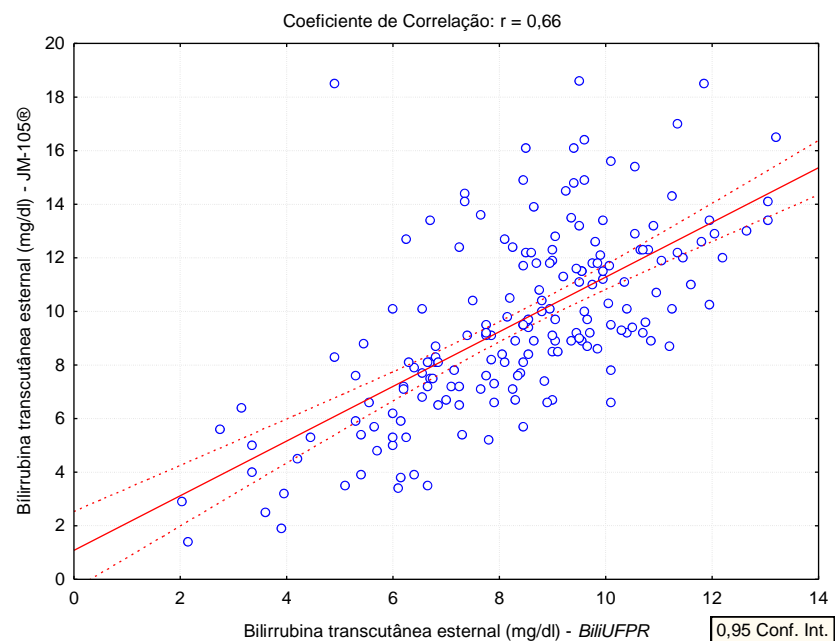
Nos Gráficos 9 e 10 estão representadas as correlações entre as medidas transcutâneas realizadas com o JM-105® e as medidas do *BiliUFPR*®. Observa-se que a correlação entre os aparelhos é discretamente melhor quando o sítio de aferição do *BiliUFPR*® é o esterno (correlação frontal = 0,62 e correlação esternal = 0,66).

GRÁFICO 9 - CORRELAÇÃO ENTRE A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA FRONTAL (*BiliUFPR*®) COM A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA ESTERNAL (JM-105®) NA SEGUNDA FASE DO ESTUDO (n = 185)



FONTE: O autor (2017).

GRÁFICO 10 - CORRELAÇÃO ENTRE A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA ESTERNAL (*BiliUFPR*®) COM A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA ESTERNAL (JM-105®) NA SEGUNDA FASE DO ESTUDO (n = 185)

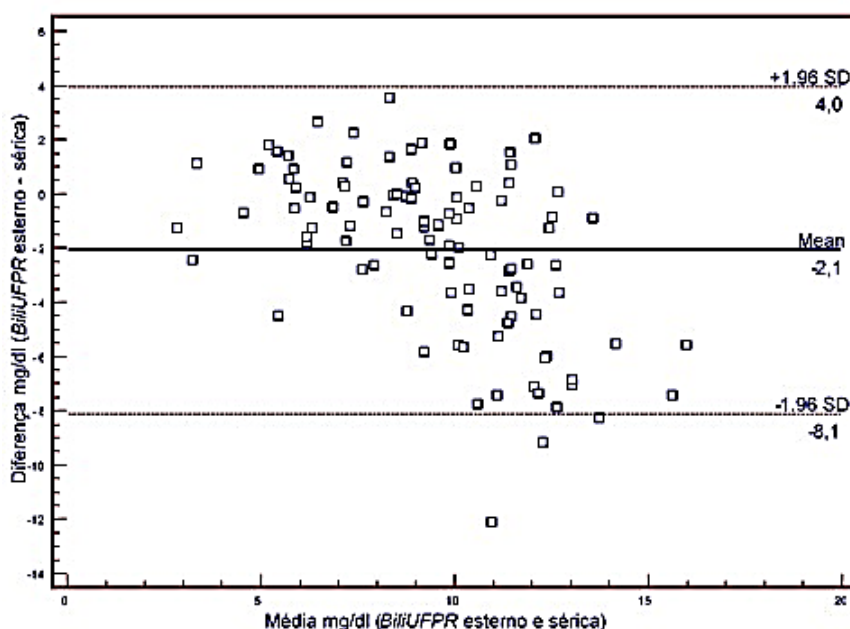


FONTE: O autor (2017).

4.4 ANÁLISE DE BLAND-ALTMAN

O Gráfico 11 ilustra as diferenças entre as dosagens séricas e transcutâneas de bilirrubina realizadas com o *BiliUFPR*® na segunda fase do estudo. Observa-se que a média da diferença foi de -2,1 mg/dL com intervalo de confiança em 95% variando de -2,7 a 1,5 mg/dL. O *BiliUFPR*® subestimou as medidas de BTs em 90,7% das comparações e superestimou em 9,3% dos casos.

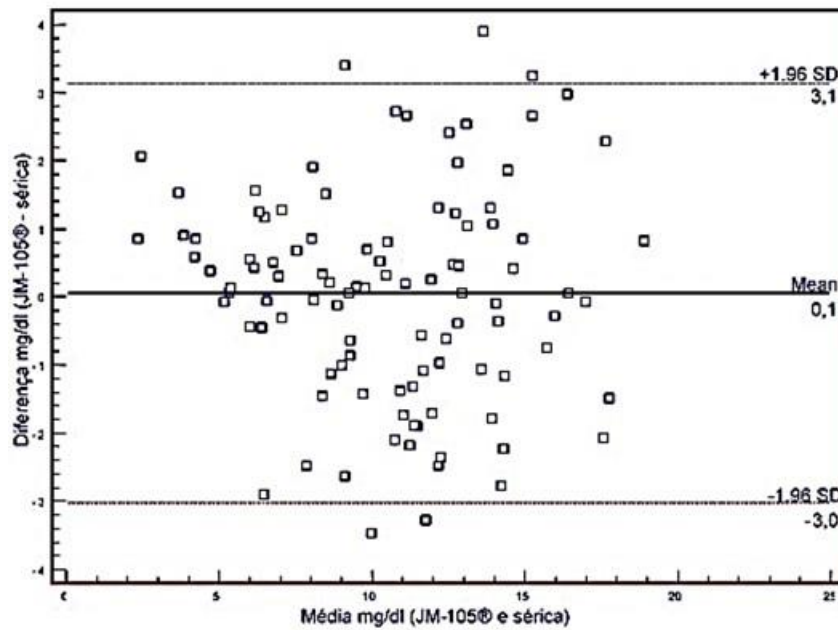
GRÁFICO 11 - BLAND ALTMAN - DIFERENÇA MÉDIA ENTRE A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA ESTERNA *BiliUFPR*® E A BILIRRUBINA SÉRICA (n = 101)



FONTE: O autor (2017).

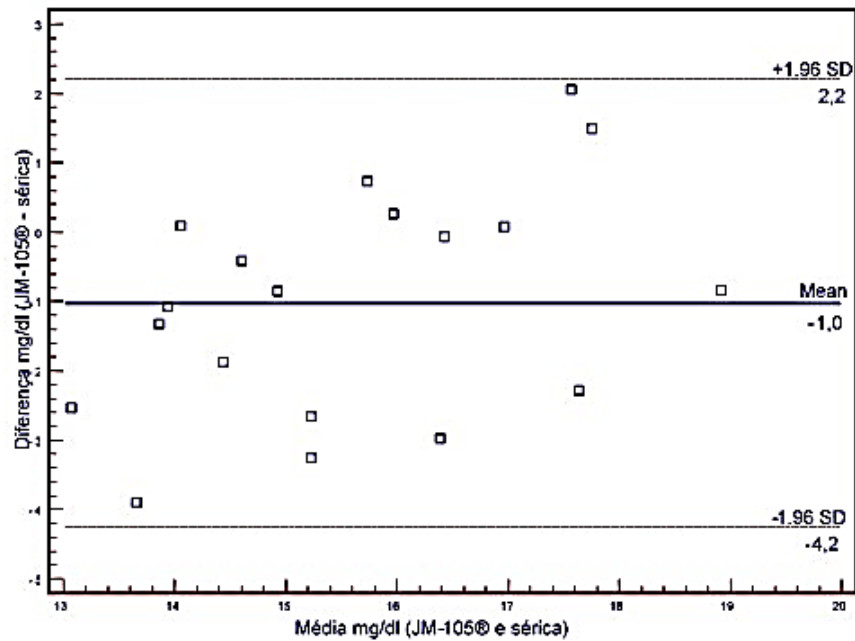
O Gráfico 12 ilustra a diferença entre as medidas transcutâneas de bilirrubina realizadas com o JM-105® e as medidas séricas. A média da diferença entre as medidas foi de 0,1 mg/dL, variando de -0,25 a 0,36 mg/dL com intervalo de confiança em 95%. Quando se considerou apenas os valores de BTs acima de 14 mg/dL a média da diferença entre as medidas foi de -1 mg/dL (Gráfico 13).

GRÁFICO 12 - BLAND ALTMAN – DIFERENÇA MÉDIA ENTRE A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA ETERNAL (JM-105®) E A BILIRRUBINA SÉRICA (n = 101)



FONTE: O autor (2017).

GRÁFICO 13 - BLAND ALTMAN – DIFERENÇA MÉDIA ENTRE A BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA ETERNAL (JM-105®) E A BILIRRUBINA SÉRICA PARA VALORES ACIMA DE 14 mg/dL (n = 19)



FONTE: O autor (2017).

4.5 ACURÁCIA DO *BiliUFPR*® E DO JM-105® EM DETECTAR A BILIRRUBINA SÉRICA PARA CORTE DE VALORES DE 8 A 14 mg/dL

Realizou-se análise da *performance* dos aparelhos em detectar a BTs para valores de corte específicos desde 8 até 14 mg/dL. A acurácia de cada aparelho (*BiliUFPR*® e JM-105®) em precisar a BTs nestes valores de corte específicos está apresentada nas Tabelas 4 e 5. Foi calculado, em cada valor de corte, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, porcentagem de falso positivo e de falso negativo. Observou-se que a melhor acurácia do *BiliUFPR*® em detectar a BTs foi para o valor de corte de 8 mg/dL (acurácia de 84,1%). O JM-105® apresentou acurácia alta que variou de 83,2 a 93,1% para todos os valores de corte avaliados. Observa-se ainda que o *BiliUFPR*® apresentou altos índices de falso negativo que variou de 27,6 a 49,4%, enquanto o JM-105® apresentou índices de falso negativo que variaram de 6,0 a 14,3%.

TABELA 4 – ACURÁCIA DO *BiliUFPR*® EM DETECTAR A BILIRRUBINA SÉRICA EM NÍVEIS DE CORTE DE 8 A 13 mg/dL (n = 101)

BTc corte (mg/dL)	Sensibilidade %	Especificidade %	VPP %	VPN %	Acurácia %	Falso+ %	Falso- %
8	82,4	88,9	95,3	64,9	84,1	4,7	35,1
9	57,1	84,2	85,7	54,2	67,3	14,3	45,8
10	31,5	90,9	81,8	50,6	57,4	18,2	49,4
11	25,0	96,5	84,6	62,5	65,3	15,4	37,5
12	10,5	93,8	66,7	64,2	64,3	33,3	35,8
13	6,9	98,6	66,7	72,4	72,3	33,3	27,6

FONTE: O autor (2017).

BTs (mg/dl) ≤ 8 (n= 27), BTs > 8 (n = 74); BTs ≤ 9 (n= 38), BTs > 9 (n = 63); BTs ≤ 10 (n=44), BTs > 10 (n = 57); BTs ≤ 11 (n=57), BTs > 11 (n = 44); BTs ≤ 12 (n= 63), BTs > 12 (n= 38); BTs ≤ 13 (n= 72), BTs > 13 (n= 29).

Não houve medidas de BTc *BiliUFPR*® no corte de 14 mg/dL.

BTc = Bilirrubina transcutânea, VPP = Valor preditivo positivo, VPN = Valor preditivo negativo.

TABELA 5 – ACURÁCIA DO JM 105® EM DETECTAR A BILIRRUBINA SÉRICA EM NÍVEIS DE CORTE DE 8 A 14 mg/dL (n = 101)

BTc corte (mg/dL)	Sensibilidade %	Especificidade %	VPP %	VPN %	Acurácia %	Falso+ %	Falso- %
8	94,6	88,9	95,9	85,7	93,1	4,11	14,3
9	95,2	76,3	87,0	90,6	88,1	13,0	9,4
10	91,2	90,9	92,9	88,9	91,1	7,1	11,1
11	93,2	82,4	80,4	94,0	87,1	19,6	6,0
12	78,9	85,7	76,9	87,1	83,2	23,1	12,9
13	75,9	94,4	84,6	90,7	89,1	15,4	9,3
14	63,1	92,7	66,7	91,6	87,1	33,3	8,4

FONTE: O autor (2017).

BTs (mg/dL) ≤ 8 (n= 27), BTs > 8 (n = 74); BTs ≤ 9 (n= 38), BTs > 9 (n = 63); BTs $10 \leq$ (n=44), BTs > 10 (n = 57); BTs ≤ 11 (n=57) / BTs > 11 (n = 44); BTs ≤ 12 (n= 63), BTs > 12 (n= 38); BTs ≤ 13 (n= 72), BTs > 13 (n= 29); BTs ≤ 14 (n= 82), BTs > 14 (n= 19).

BTc= Bilirrubina transcutânea, VVP= Valor preditivo positivo, VPN= Valor preditivo negativo.

4.6 MEDIANA DOS DELTAS DAS MEDIDAS DE BILIRRUBINA DE ACORDO COM AS CARACTERÍSTICAS DOS NEONATOS

Na Tabela 6 estão apresentadas as medianas dos deltas das medidas de bilirrubina (*BiliUFPR*® e BTs) de acordo com as características dos RN. Observou-se diferença significativa entre as medidas séricas e transcutâneas ($p < 0,05$) para idade gestacional e peso de nascimento. As menores diferenças entre as medidas de bilirrubina foram observadas para menor idade gestacional e menor peso.

TABELA 6 – MEDIANA DOS DELTAS DAS MEDIDAS DE BILIRRUBINA (*BiliUFPR®* e BTs) DE ACORDO COM AS CARACTERÍSTICAS DOS NEONATOS

Variável	n	Delta (<i>BiliUFPR®</i> x BTs)	p
Idade gestacional (semanas) (n = 101)			0,01
< 30 a < 35	40	0,7 (-2,7 – 6,0)	
≥ 35 a < 37	22	1,4 (-1,5 – 7,9)	
≥ 37	39	2,9 (-3,6 – 12,1)	
Idade pós-natal (n = 96)			0,06
< 3 dias	56	1,1 (-2,2 – 12,1)	
≥ 3 a < 7 dias	30	3,1 (-3,6 – 7,9)	
≥ 7 a < 14 dias	10	2,5 (-0,3 – 7,5)	
Peso (gramas) (n = 101)			0,03
< 1.000 a < 1.500	16	0,9 (-2,7 – 4,4)	
≥ 1.500 a < 2.000	29	0,9 (-2 – 6,1)	
≥ 2.000 a < 2.500	19	1,0 (-1,8 – 7,9)	
≥ 2.500 g	37	2,8 (-3,6 – 12,1)	
Classificação (n = 101)			0,97
PIG	15	1,3 (-2,0 – 6,1)	
AIG	76	1,4 (-3,6 – 12,1)	
GIG	10	1,7 (-1,5 – 7,3)	
Sexo (n = 101)			0,33
Feminino	42	1,9 (-3,6 – 12,1)	
Masculino	59	1,1 (-2,0 – 7,9)	
Risco (n = 99)			0,10
Intermediário	26	2,4 (-1,0 – 12,1)	
Alto	73	1,3 (-2,7 – 7,9)	

FONTE: O autor (2017).

NOTA: Idade pós-natal acima de 14 dias foi excluída devido existir apenas 5 comparações.

Baixo risco foi excluído devido existir apenas 2 comparações.

Na Tabela 7 estão apresentadas as medianas dos deltas das medidas de bilirrubina (JM-105® e BTs) de acordo com as variáveis peso de nascimento, idade gestacional ao nascimento e idade pós-natal. Observa-se que as variáveis avaliadas não interferiram na diferença entre as medidas de bilirrubina.

TABELA 7 – MEDIANA DOS DELTAS DAS MEDIDAS DE BILIRRUBINA (JM-105® E BTS) DE ACORDO COM AS CARACTERÍSTICAS DOS NEONATOS

Variável	n	Delta (JM-105 x BTs)	p
Idade gestacional (semanas) (n = 101)			0,23
< 30 a < 35	40	0,1 (-3,5 – 2,7)	
≥ 35 a < 37	22	-0,2 (-2,9 – 2,7)	
≥ 37	39	0,4 (-2,5 – 3,9)	
Idade pós-natal (n = 96)			0,70
< 3 dias	56	0,3 (-3,5 – 1,5)	
≥ 3 a < 7 dias	30	0 (-2,5 – 3,9)	
≥ 7 a < 14 dias	10	1,0 (-1,9 – 2,1)	
Peso (gramas) (n = 101)			0,52
< 1.000 a < 1.500	16	0,3 (-7,0 – 5,0)	
≥ 1.500 a < 2.000	29	0,1 (-2,6 – 2,7)	
≥ 2.000 a < 2.500	19	-0,1 (-2,9 – 2,7)	
≥ 2.500 g	37	0,3 (-2,8 – 3,9)	

FONTE: O autor (2017).

NOTA: Idade pós-natal acima de 14 dias foi excluída devido existir apenas 5 comparações

5 DISCUSSÃO

A dosagem de bilirrubina é um dos exames mais frequentemente realizados em RN (MADSEN *et al.*, 2000; DONZELLI; PRATESI, 2000). A dosagem sérica de bilirrubina, entretanto, é um método invasivo, doloroso que demanda custo e tempo. Além disso, muitas vezes são necessárias dosagens repetidas, o que contribui para a espoliação sanguínea, situação preocupante, especialmente em RNPT. Para minimizar este dano, métodos não invasivos têm sido propostos e estudados (SZABO *et al.*, 2004; MAISELS *et al.*, 2004).

O presente estudo avaliou a acurácia do *BiliUFPR*®, um analisador não invasivo de bilirrubina desenvolvido pelo Departamento de Engenharia Elétrica em associação com o Departamento de Pediatria da UFPR, com o objetivo principal de desenvolver um instrumento de medida transcutânea de bilirrubina de custo acessível, tendo em vista o elevado custo dos aparelhos disponíveis atualmente no mercado. Quando foi desenvolvida a primeira versão do *BiliUFPR*®, em 2013, o custo dos materiais utilizados foi em torno de duzentos reais, apresentando imenso contraste com o valor dos aparelhos disponíveis atualmente no mercado que têm custo estimado em torno de dez mil dólares.

Além de estimar a acurácia do *BiliUFPR*®, estimou-se também a acurácia do JM-105®, bilirrubiômetro utilizado de rotina no Serviço de Neonatologia do CHC-UFPR, substituindo a versão anterior, o JM-103®.

A correlação entre as medidas de BTs e BTc na primeira fase do estudo com o *BiliUFPR*® foi fraca, entretanto observou-se que o sítio de aferição no esterno foi discretamente melhor que o frontal, porém, sem significância estatística. Outros estudos já observaram discreta superioridade na correlação entre as medidas séricas e transcutâneas quando o sítio de aferição foi o esterno (MAISELS *et al.*, 2004; POVALUK; SHWETZ; KLIEMANN, 2011; CONCEIÇÃO *et al.*, 2014; KUROKAWA *et al.*, 2016).

Na segunda fase do estudo, observou-se que os ajustes técnicos realizados no *BiliUFPR*® propiciaram melhora na correlação da BTc com a BTs, elevando a correlação entre as medidas realizadas na região frontal de 0,39 na primeira fase de coleta para 0,57, e a correlação das medidas realizadas no esterno, de 0,41 para 0,58. Corroborando com os dados da literatura, a correlação no esterno nesta fase também

foi superior à correlação na região frontal, porém com diferença mínima de 0,1 mg/dL e sem significância estatística. A correlação do *BiliUFPR*® passou de fraca para moderada, porém ficando ainda aquém das correlações encontradas com os aparelhos disponíveis atualmente no mercado. As medidas obtidas com o JM-105®, apresentaram correlação muito forte ($r = 0,91$) com as medidas séricas e quando se comparou os dois analisadores, o melhor coeficiente de correlação foi de 0,66, para as medidas realizadas no esterno com ambos os aparelhos.

Em 2013, as medidas de BTc obtidas com a primeira versão do *BiliUFPR*® foram comparadas com as medidas realizadas com o analisador *Minolta* JM-103®. A amostra foi constituída de neonatos a termo com idade gestacional média de $38,2 \pm 1,9$ semanas e peso de nascimento de $3099,8 \pm 532$ g. A média da bilirrubina total sérica foi de $10,2 \pm 3,0$ mg/dL, da BTc realizada com o *BiliUFPR*® foi de $8,7 \pm 2,5$ mg/dL, e da obtida com o *Minolta* JM-103® de $9,2 \pm 2,8$ mg/dL. A dosagem sérica foi realizada em apenas 16 casos, o coeficiente de correlação destas medidas com as obtidas pelo analisador *BiliUFPR*® foi de 0,84 e de 0,92 com o analisador *Minolta*. Quando se considerou a correlação entre as medidas séricas e transcutâneas para os valores de BTs acima de 6 mg/dL ($n=14$), verificou-se diminuição desta correlação para 0,51 para as medidas feitas com o *BiliUFPR*® e para 0,82 para as medidas efetuadas com o *Minolta* JM-103® (MINERVI, 2013).

Os principais limitantes da comparação dos resultados do presente estudo com os diversos estudos semelhantes publicados na literatura são a diversidade de técnicas empregadas, seja para a dosagem sérica de bilirrubina, tendo em vista que o exame considerado como padrão ouro, a cromatografia líquida, é um método dispendioso e oneroso e que não é utilizado na prática clínica, seja para as dosagens transcutâneas de bilirrubina, efetuadas por diferentes analisadores, apesar de existirem poucos modelos no mercado.

Um estudo que utilizou o *Bilichex*® para a medida transcutânea da bilirrubina, realizada na região frontal de 134 RNT e 36 RNPT, encontrou correlação muito forte entre as medidas séricas e transcutâneas ($r = 0,92$) (RADFAR *et al.*, 2016). Outro estudo, com o mesmo analisador, com as medidas na região frontal dos neonatos, encontrou correlação um pouco mais baixa ($r = 0,84$), mas ainda assim forte. Neste estudo os autores realizaram 665 comparações entre a BTc e a BTs em RNT saudáveis, com idade pós-natal ≤ 120 horas, presença de icterícia clínica, idade gestacional média de $38,8 \pm 1,2$ semanas, sendo 52% dos RN do sexo masculino. A

BTs foi realizada pelo método diazo-reagente (ALSAEDI, 2016). Entretanto, em outro estudo com o mesmo analisador e medidas de BTc na região frontal de 552 RNT com 36 ± 2 horas de vida, e a BTs realizada também pelo método diazo-reagente, os autores encontraram menor correlação que nos estudos anteriores ($r = 0,69$), observando tendência da BTc em superestimar a BTs (SRINIVAS *et al.*, 2015).

Com a utilização do analisador *Minolta JM-103®* em 250 RN ≥ 36 semanas e ≤ 15 dias de vida e o método de espectrofotometria para a dosagem da BTs foi encontrado coeficiente de correlação de 0,87 para a BTc frontal e de 0,88 para a BTc esternal (SIMSEK; NARTER; ERGÜVEN, 2014).

Semelhante ao estudo atual, recentemente na Indonésia, foram comparadas as medidas de BTc utilizando o JM-105® com a BTs feita pelo método diazo-reagente. Porém, os autores deste estudo utilizaram a região frontal dos neonatos para a medida transcutânea. O coeficiente de correlação encontrado foi de 0,89. Participaram deste estudo 150 RN, sendo 70% deles a termo e 92,7% com idade inferior a sete dias de vida (KURNIANTO *et al.*, 2017). Outros autores encontraram coeficiente de correlação de 0,93 para medidas realizadas no esterno e 0,92 para a região frontal, utilizando também o JM-105®, enquanto com a utilização do Bilicheck® encontraram correlação de 0,90 para as medidas feitas no esterno e 0,89 para a região frontal (JONES *et al.*, 2017).

O estudo de um analisador desenvolvido na Holanda, com número de comprimentos de onda variando entre 450 e 600nm e estimativa da absorção da luz por outras moléculas além da bilirrubina, incluindo a hemoglobina, os autores encontraram coeficiente de correlação de 0,88 entre as medidas séricas e as transcutâneas de bilirrubina. Observaram correlação maior entre as medidas quando realizadas nos primeiros 7 dias de vida ($r = 0,88$) em relação às medidas realizadas nos RN acima de 7 dias de vida ($r = 0,81$). Os autores discutem a limitação da comparação direta entre a BTc com a BTs, já que a medida transcutânea reflete basicamente a bilirrubina presente no tecido extracelular, não sendo possível chegar a uma relação 1:1 (BOSSCHAART *et al.*, 2012).

Outro estudo comparou a BTc obtida com o analisador *Minolta JM-103®* com um novo bilirrubinômetro *JH 20-1C (Ningbo David Medical Device Company (Co), Limited (Ltd); Ningbo, China)* que estima a medida da bilirrubina no tecido celular subcutâneo do RN por método espectrofotométrico, por meio da diferença entre as densidades ópticas da luz refletida pela pele entre os comprimentos de onda de 400

e 550nm. Foram realizadas 585 comparações em RNT e próximos do termo. A maioria das medidas foram realizadas na primeira semana de vida. O coeficiente de correlação entre as medidas pelos dois aparelhos foi de 0,96, sendo a diferença média de $0,26 \pm 0,95$ mg/dL. Para RN com idade gestacional abaixo de 37 semanas, a correlação entre as medidas foi de 0,91 e para RN maior ou igual a 37 semanas foi de 0,96 (SARICI; KÖKLÜ; BABACAN, 2014).

Na segunda fase do presente estudo a média da BTc esternal realizada com o *BiliUFPR*® foi de $8,5 \pm 2,3$ mg/dL, da BTc realizada com o JM-105® foi de $10,5 \pm 3,8$ mg/dL e da BTs foi de $10,6 \pm 3,8$ mg/dL. Observa-se que a média das medidas realizadas com o JM-105® foram muito semelhantes à média das medidas séricas ($p=0,72$), enquanto que as medidas realizadas com o *BiliUFPR*® foram significativamente menores ($p = 0,01$), subestimando a medida sérica em 90,7% das comparações. Quando se analisou a diferença média entre as medidas verificou-se que esta diferença foi de -2,1 mg/dL para o *BiliUFPR*® e apenas 0,1 mg/dL para o JM-105®. Diferente do JM-105®, observa-se que o *BiliUFPR*®, nesta fase do seu desenvolvimento, ainda não estaria adequado para ser utilizado na avaliação da icterícia neonatal.

No estudo de Jones *et al.* (2017) a diferença média entre BTs e a BTc realizada pelo JM-105® no esterno foi de $-0,21 \pm 1,15$ mg/dL e para a região frontal foi de $0,22 \pm 1,19$ mg/dL. Utilizando o Bilichek® para as medidas transcutâneas, os mesmos autores encontraram diferença média de $0,85 \pm 1,33$ mg/dL para as medidas realizadas no esterno e de $0,76 \pm 1,38$ mg/dL para as medidas realizadas na região frontal. Observou-se neste estudo melhor acurácia do JM-105® quando comparado ao *Bilicheck*®. Outro estudo que utilizou o *Bilicheck*® para a medida transcutânea (região frontal) e comparou com a BTs realizada pelo método diazo-reagente a diferença média encontrada entre as medidas foi de 0,99 mg/dL ($17 \mu\text{mol/L}$, IC = 95%). Os autores realizaram 665 comparações entre as medidas e observaram tendência da BTc superestimar a BTs (ALSAEDI, 2016).

Em um estudo italiano os autores avaliaram um novo bilirrubinômetro denominado *Bilicare*® (*Natus Medical Incorporation*, EUA) e compararam a medida transcutânea da bilirrubina realizada por este aparelho com a medida realizada pelo Minolta JM-103®. O *Bilicare*® utiliza lâmpadas de LED verdes e azuis, não requer calibração rotineira e sua medida é realizada no pavilhão auricular externo do neonato. A medida é estimada pela quantidade de luz absorvida pela bilirrubina, com a

comparação da intensidade da luz, antes de entrar no tecido, com a sua intensidade ao sair, estimando a BTc de acordo com um algoritmo personalizado. O *Minolta JM-103®*, apesar de também utilizar as densidades ópticas da luz nas regiões azul (450nm) e verde (550nm) do comprimento de onda, percorre dois caminhos ópticos e as lâmpadas utilizadas são de xenônio. As medidas com o analisador *Minolta JM-103®*, neste estudo, foram realizadas na região frontal do RN. O estudo foi realizado em RN maior ou igual a 35 semanas, abaixo de 14 dias de vida e com icterícia de origem não hemolítica. Os autores fizeram 458 comparações de BTc entre os dois aparelhos. A diferença média entre a BTc obtida pelo *Bilicare®* e a obtida pelo JM-103® foi de $2,02 \pm 4,46$ mg/dL e diminuiu de $2,88 \pm 3,17$ mg/dL para $1,20 \pm 4,55$ mg/dL e para $0,95 \pm 4,58$ mg/dL para valores de BTc baixos (< 8 mg/dL), moderados ($8 - 12,9$ mg/dL) e altos (≥ 13 mg/dL), respectivamente. Os autores concluíram que as medidas realizadas pelos dois aparelhos têm boa correlação, porém o *Bilicare®* superestima a BTc para valores baixos e moderados e subestima para valores altos, quando comparado com o *Minolta JM-103®*. Os autores concluíram que isto pode ocasionar dosagem séricas de bilirrubina desnecessárias nos casos menos graves e menos dosagens séricas nos casos mais graves, os quais justamente teriam maior necessidade (PRATESI *et al.*, 2015).

Em outra avaliação do *Bilicare®*, com RNT e próximos do termo, todos de descendência asiática, a dosagem sérica foi realizada pelo método de espectrofotometria direta. Em 80% da amostra os RN apresentaram idade gestacional ≥ 37 semanas, com mediana de idade pós-natal de 50,5 horas (9 – 166), sendo que 77% das medidas foram realizadas com até 72 horas após o nascimento. Neste estudo as medidas de BTs variaram de 4,2 a 17,8 mg/dL com média de 9,2 mg/dL ($\pm 2,9$). Apenas duas dosagens de BTs foram ≥ 15 mg/dL. O coeficiente de correlação entre BTc e BTs encontrado foi de 0,76 e a diferença média entre as medidas foi de 1,87 mg/dL ($\pm 1,98$) (KITSOMMART *et al.*, 2016).

Para o JM-105®, observou-se no presente estudo, apesar da limitação do número baixo de casos, que para valores de BTs acima de 14 mg/dL a diferença média entre as medidas séricas e transcutâneas de bilirrubina foi maior (-1 mg/dL). Para o *BiliUFPR®* não foi realizada esta análise devido não ter havido valores acima de 14 mg/dL nas medidas realizadas com este analisador.

Em um estudo realizado no Irã os autores compararam a BTc frontal e esternal com a BTs em 256 RNT utilizando o bilirrubiômetro KJ-8.000® (*Xuzhou Kejian High-*

Tech Co., Ltd). Neste estudo a correlação entre as medidas séricas e transcutâneas para valores acima de 15 mg/dL diminuiu de 0,82 para 0,55 para BTc frontal e de 0,83 para 0,58 para a BTc esternal (MAHRAM; OVEISI; JABERI, 2015). No estudo de Simsek, Narter e Ergüven (2014) 17,2 % dos RN apresentaram BTs acima de 15 mg/dL e quanto maior foi este valor maior foi a diferença entre a BTc e a BTs, com a medida transcutânea subestimando a medida sérica.

Os estudos citados que utilizaram o analisador Bilichex® encontraram forte correlação entre as medidas séricas e transcutâneas de bilirrubina, entretanto em um estudo realizado em RNT, de descendência grega, com idade entre 24 e 96 horas de vida, os autores encontraram fraca correlação ($r = 0,43$). Observa-se que neste estudo das 368 comparações realizadas, 111 apresentavam medidas entre 14 – 16,2 mg/dL (240–278 μ mol/l) (NEOCLEOUS *et al.*, 2014).

Vários protocolos clínicos reforçam o conceito de que para valores de BTc acima de 13 a 15 mg/dL deve ser coletada a BTs, pois esta pode não ser representada adequadamente pela BTc acima destes valores (CANADIAN PEDIATRIC SOCIETY, 2007; MAISELS *et al.*, 2009; NICE, 2010).

No presente estudo, avaliou-se em vários níveis de bilirrubina, qual seria o ponto de corte de melhor acurácia de cada aparelho em detectar a BTs com mais precisão. O analisador *BiliUFPR*® demonstrou melhor acurácia para o corte de 8 mg/dL, para este valor de BTs, a sensibilidade do aparelho foi de 82,4% e o valor preditivo negativo de 64,9%, ainda assim com índice elevado de falsos negativos (35,1%). Para valores maiores de BTs, quando haveria mais utilidade na avaliação da icterícia neonatal, a acurácia do *BiliUFPR*® foi menor.

Com o analisador JM-105® observou-se acurácia alta nos vários cortes efetuados, sendo que para o corte de 8mg/dL a sensibilidade deste aparelho foi de 94,6% e o valor preditivo negativo de 85,7%, para o corte de 14 mg/dL a sensibilidade foi menor, 63,1%, porém ainda assim com valor preditivo negativo elevado de 91,6% e apenas 8,4% de falsos negativos.

Em um estudo realizado no Irã os autores realizaram a BTc antes da alta hospitalar em 613 RN ≥ 35 semanas e ≥ 1800 g de peso de nascimento. A BTs foi realizada quando a BTc foi ≥ 5 mg/dL nas primeiras 24 horas de vida e > 8 mg/dL entre 24 e 48 horas. A média de BTc nas primeiras 24 horas foi de $6,9 \pm 1,7$ mg/dL e entre 24 e 48 horas foi de $9,1 \pm 2,1$ mg/dL. Neste estudo, de acordo com o protocolo utilizado, a BTc teve um valor preditivo positivo de 81% para o diagnóstico da

hiperbilirrubinemia e a correlação entre a BTc e BTs foi de 0,72 utilizando o aparelho *Bilicheck® 8,000 KJ Kejian* e realizando a medida transcutânea na região frontal (AFJEH *et al.*, 2015).

No estudo realizado na Tailândia, que utilizou o *Bilicare®* para a dosagem transcutânea, os autores encontraram para um nível de BTc até de 8 mg/dL sensibilidade de 97,3% e valor preditivo negativo de 87,5% em precisar a BTs até 8 mg/dL. Para níveis de BTs até 13 mg/dL, com corte de BTc em 12 ou 13 mg/dL, a sensibilidade foi de 92,9% e o valor preditivo negativo de 98,7% (KITSOMMART *et al.*, 2016). No estudo de Alsaedi (2016) que utilizou o *Bilicheck®*, a sensibilidade encontrada foi de 83% e a especificidade de 71% da BTc em precisar a BTs durante as primeiras 72 horas de vida dos neonatos, considerando valores de ≥ 5 mg/dL nas primeiras 24 horas e ≥ 8 mg/dL com 48 horas. O valor preditivo positivo foi de 63% e o valor preditivo negativo de 87%. No estudo de Srinivas *et al* (2015) que utilizou o mesmo analisador, com valor de 11,7 mg/dL como corte, o valor preditivo negativo foi de 99,4%, ou seja, dos 495 RN com BTc abaixo de 11,7 mg/dL, somente 3 foram falsos negativos e tiveram valores de BTs acima deste valor.

Quando, no presente estudo, se avaliou a associação das características dos neonatos com a correlação entre as medidas séricas e transcutâneas de bilirrubina, foi observado que, para o *BiliUFPR®*, a correlação entre as medidas de bilirrubina foi melhor nos neonatos de menor peso e de menor idade gestacional. Este dado divergente da literatura que, primeiramente, encontrou melhor correlação entre as medidas de bilirrubina para RNT e próximos do termo e somente com o aprimoramento dos aparelhos é que estes começaram a trazer bons resultados também para os prematuros (ENGLE; JACKSON; ENGLE, 2014; JENKE, 2016). A hipótese para essa melhor correlação entre as medidas de bilirrubina para neonatos de menor peso não é exatamente a interferência da característica do neonato em si, mas sim a melhor acurácia do *BiliUFPR®* em predizer valores menores de BTs, tendo em vista que, na amostra analisada, os neonatos mais prematuros e de menor peso apresentaram valores menores de bilirrubina.

As outras características analisadas nos neonatos, como idade pós-natal, sexo, classificação do RN para a idade gestacional e risco para fototerapia não interferiram na correlação entre as medidas de bilirrubina para o *BiliUFPR®*. Para o JM-105® não houve interferência das variáveis avaliadas peso de nascimento, idade gestacional e idade pós-natal na correlação entre as medidas. As versões anteriores

ao JM-105® eram indicadas pelo fabricante apenas para a utilização em RNT e próximos ao termo, entretanto, esta última versão já é indicada para prematuros a partir de 24 semanas de idade gestacional. Os dados do presente estudo corroboram com esta indicação, tendo em vista que não foi observada interferência da idade gestacional e do peso de nascimento na diferença entre as medidas séricas e transcutâneas.

Na literatura estudos já têm demonstrado correlação adequada entre as medidas sérica e transcutânea de bilirrubina também em prematuros. Em um estudo realizado no Reino Unido em neonatos abaixo de 35 semanas, utilizando o *Bilicheck*®, a correlação encontrada foi de 0,89 (AHMED *et al.*, 2010). Outro estudo realizado em prematuros abaixo de 34 semanas, também utilizando o *Bilicheck*®, na região frontal dos neonatos, os autores encontraram correlação de 0,82, e correlação um pouco mais baixa de 0,75 nos prematuros em ventilação mecânica. Os autores deste estudo não observaram a influência da idade gestacional, idade pós-natal e da dosagem do hematócrito nas medidas da bilirrubina (BADIEE; MOHAMMADIZADEH; SHAMEE, 2012). Em uma publicação japonesa foi verificado que a BTc, com o analisador JM-105®, foi adequada em detectar icterícia de causa hemolítica de início tardio em prematuros extremos, demonstrou-se nestes pacientes, que o nível de aumento da BTc foi correspondente ao nível de aumento da BTs (NAGASAKA *et al.*, 2016).

No estudo atual não foi observada interferência da idade pós-natal na medida transcutânea da bilirrubina. Entretanto, alguns estudos demonstram a influência da idade pós-natal na correlação entre as medidas séricas e transcutâneas. Em um estudo realizado no Brasil, os autores observaram que nos primeiros três dias de vida a dosagem transcutânea foi maior que a dosagem sérica, efeito este que poderia ser explicado pelo aumento da ligação bilirrubina albumina e pela maturidade cutânea que ocorre com o passar dos dias (LEITE *et al.*, 2007). Em outros dois estudos mais recentes, realizados em prematuros, os autores também observaram melhor correlação entre as medidas séricas e transcutâneas quando realizadas nos primeiros três dias de vida (QUIST *et al.*, 2016; PENDSE *et al.*, 2017).

Outro limitante do estudo atual é não ter avaliado a interferência da cor da pele dos RN na dosagem transcutânea de bilirrubina. Optou-se por não fazer esta análise devido à grande predominância da cor branca na população desta região do Brasil. Sabe-se também que as versões mais modernas dos analisadores transcutâneos minimizam o efeito da melanina na medida transcutânea da bilirrubina,

sendo adequados para uso em populações multirraciais sem sofrer influência da cor da pele. (BHUTANI *et al.*, 2000; SLUSHER *et al.*, 2004; RAIMONDI *et al.*, 2012; MOEY, 2017).

No presente estudo não foram incluídos RN em vigência de fototerapia e um intervalo mínimo de 24 horas após a sua suspensão foi utilizado como critério para a participação no estudo. Segundo os fabricantes dos bilirrubinômetros, após o início do tratamento da icterícia com fototerapia, a medida transcutânea da bilirrubina não deve ser mais utilizada devido ao branqueamento que vai ocorrendo na pele e que interfere na medida transcutânea. Entretanto, estudos têm avaliado a medida transcutânea da bilirrubina durante e após a fototerapia. Após a fototerapia recomenda-se um intervalo de cerca de 24 horas para haver novamente correspondência entre as medidas transcutâneas e sérica (GRABENHENRICH *et al.*, 2014). Intervalo ainda mais curto, de cerca de 8 horas, foi recomendado por outros autores (JUSTER-REICHER *et al.*, 2014).

Durante a fototerapia existe evidente diferença entre a medida transcutânea em área de pele exposta à fototerapia e em área de pele protegida. Estudos demonstram que áreas de pele devidamente protegidas durante a fototerapia podem ser utilizadas para a medida transcutânea da bilirrubina com boa correlação com a medida sérica (POVALUK; SHWETZ; KLIEMANN, 2011; RADFAR *et al.*, 2016). Utilizando o *Bilicheck®* para a medida transcutânea Radfar *et al.* (2016) encontraram correlação de 0,92 em RNT e 0,88 em RNPT em áreas de pele protegidas. Em áreas de pele expostas à fototerapia a correlação entre as medidas foi de 0,66 em RNT e 0,75 entre RNPT. Com o analisador *Minolta JM-103®*, para a medida transcutânea na região frontal e esternal, em áreas expostas à fototerapia a correlação entre as medidas de bilirrubina foi de 0,83 para os RNT e 0,71 para RNPT, sendo que a melhor correlação foi obtida quando se utilizou a menor medida de BTc para a comparação. Já nos RN expostos à fototerapia, a melhor correlação foi encontrada quando se utilizou a maior medida da BTc para a comparação, esta correlação foi de 0,71 para os RNPT e 0,66 para os RNT. Para as 167 condutas tomadas para os RN que não estavam em fototerapia, utilizando a medida mais baixa de BTc para a decisão de iniciar ou não a fototerapia, a sensibilidade foi de 91% e a especificidade de 90%, o valor preditivo positivo foi de 59% e o valor preditivo negativo de 98%. Para as 129 decisões tomadas para RN sob fototerapia utilizando a medida mais alta da BTc para continuar ou interromper a fototerapia, a sensibilidade foi de 94% e a especificidade

de 36%, o valor preditivo negativo foi de 65% e o valor preditivo negativo de 83%. A conclusão a que estes autores chegaram é de que a BTc pode ser utilizada para guiar o tratamento com fototerapia em um cenário pobre em recursos. Os autores deste estudo destacam que o bilirrubinômetro transcutâneo custa em torno de 3.000 euros e é um instrumento de alto custo para ser adquirido por hospitais com poucos recursos, sendo necessário o desenvolvimento urgente de instrumentos de baixo custo que permitam que aqueles que estão em regiões mais pobres do mundo se beneficiem dos avanços no cuidado neonatal que estão disponíveis em cenários com mais recursos (RYLANCE; YAN; MOLYNEUX, 2014).

6 CONCLUSÕES

- a) O *BiliUFPR*® apresentou melhor acurácia para valores mais baixos de bilirrubina, sendo 8 mg/dL o valor de corte com melhor acurácia (84,1%).
- b) Na análise da concordância entre os analisadores *BiliUFPR*® e JM-105®, observou-se correlação moderada entre as medidas realizadas no esterno ($r = 0,66$).
- c) O analisador JM-105® apresentou acurácia alta (83,2 a 91%) e coeficiente de correlação muito forte com a bilirrubina sérica ($r = 0,91$).
- d) Com o analisador *BiliUFPR*® observou-se menor diferença entre as medidas séricas e transcutânea de bilirrubina em RN com menor idade gestacional e menor peso. Isto provavelmente ocorreu devido aos níveis menores de bilirrubina observados nestes RN, tendo em vista que este analisador apresentou melhor acurácia para valores mais baixos de bilirrubina.
- e) As medidas realizadas com o JM-105® não sofreram interferência das variáveis peso de nascimento, idade gestacional e idade pós-natal, demonstrando ser seguro para uso também em prematuros.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O analisador *BiliUFPR*®, nesta fase do seu desenvolvimento, ainda não estaria adequado para ser utilizado na avaliação da icterícia neonatal, pois além de índices elevados de falsos negativos, verificou-se que o melhor nível de acurácia foi para um valor considerado baixo de bilirrubina, o que na prática clínica, principalmente para os RNT, não agregaria utilidade na avaliação da icterícia neonatal.

O analisador JM-105® apresentou acurácia alta nos valores avaliados, entretanto, apesar da limitação do número reduzido de comparações para valores acima de 14 mg/dL, observou-se nestes casos, diferença maior entre as medidas séricas e transcutâneas. Esta observação estaria de acordo com a literatura, que recomenda o analisador como um instrumento de avaliação inicial na icterícia neonatal e que, para valores acima de 13 a 15 mg/dL, deve ser obtida a dosagem sérica da bilirrubina.

A tecnologia da medida transcutânea da bilirrubina em neonatos tem se mostrado muito útil na prática clínica, seja reduzindo os procedimentos dolorosos a que os RN são expostos, seja na rapidez de uma avaliação objetiva da icterícia neonatal. Entretanto, o alto custo dos aparelhos de avaliação transcutânea é um entrave à sua ampla utilização pelos serviços de neonatologia, especialmente em países em desenvolvimento. O *BiliUFPR*® encontra-se em fase de desenvolvimento, assim sendo, manter o investimento em pesquisa para aprimorar o seu desenvolvimento é determinante, na tentativa de produzir um aparelho com maior acurácia e ainda assim com custo acessível, em um cenário mundial em que os aparelhos de medida transcutânea de bilirrubina possuem alto valor financeiro, impossibilitando a sua ampla utilização principalmente em países com poucos recursos.

REFERÊNCIAS

- AFANETT, M.; DIT TROLLI, S. E.; YOUSEF, N.; JRAD, I.; MOKHTARI, M. Transcutaneous bilirubinometry is not influenced by term or skin color in neonates. **Early Human Development**, v. 90, p. 417–420, 2014.
- AFJEH, A.; FALLAHI, M.; JAHANBEEN, M.; BASIRI, A.; ALLAEI, M. Pre-discharge screening trans-cutaneous bilirubinometry in healthy newborns in Mahdiah hospital, Tehran. **Iran J Pediatr**, v. 25, n. 4, p. 1–4, 2015.
- AHMED, M.; MOSTAFA, S.; FISHER, G. REYNOLDS, T.M. Comparison between transcutaneous bilirubinometry and total serum bilirubin measurements in preterm infants <35 weeks gestation. **Ann Clin Biochem**, v. 47, n. 1, p. 72–77, 2010.
- AKAHIRA-AZUMA, M.; YONEMOTO, N.; MORI, R.; et al. An hour-specific transcutaneous bilirubin nomogram for Mongolian neonates. **Eur J Pediatr**, v. 174, p. 1299–1304, 2015.
- ALMEIDA, M. F. B.; DRAQUE, C.M.; NADER, P.J.H. Icterícia neonatal. In: CAMPOS JÚNIOR, D.; BURNS, D.A.R.; LOPEZ, F.A. **Tratado de Pediatria**. 3rd ed. Barueri: Manole, 2014. p.1873–1886.
- ALMEIDA, M. F. B.; DRAQUE, C. M. Icterícia no recém-nascido com idade gestacional ≥ 35 semanas. 2012. Disponível em: <http://www.sbp.com.br/src/uploads/2015/02/Ictericia_sem-DeptoNeoSBP-11nov12.pdf>. Acesso em: 08/jun/2016.
- ALSAEDI, S. Transcutaneous bilirubin measurement in healthy Saudi term newborns. **Saudi Med J**, v. 37, n. 2, p. 142–146, 2016.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, SUBCOMMITTEE ON HYPERBILIRUBINEMIA. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. **Pediatrics**, v. 114, n. 1, p. 297–316, 2004.
- ARIAS, I. M.; GARTNER, L. M.; SEIFTER, S.; FURMAN, M. Prolonged Neonatal Unconjugated Hyperbilirubinemia Associated With Breast Feeding and a Steroid, Pregnane-3(Alpha), 20(Beta)-Diol, in Maternal Milk That Inhibits Glucuronide Formation in Vitro. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 43, n. 11, p. 2037–2047, 1964.
- ARNOLD, C.; PEDROZA, C.; TYSON, J. E. Phototherapy in ELBW newborns: Does it work? Is it safe? The evidence from randomized clinical trials. **Seminars in Perinatology**, v. 38, n. 7, p. 452–464, 2014.
- AYCICEK, A.; EREL, O. Total oxidant/antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy. **J Pediatr**, v. 83, n. 4, p. 319–322, 2007.
- BADIEE, Z.; MOHAMMADIZADEH, M.; SHAMEE, M. Diagnostic usefulness of transcutaneous bilirubinometry in very preterm newborns. **Int J Prev Med**, v. 3, n. 4,

p. 262 – 265, 2012.

BALLARD, J. L.; KHOURY, J. C.; WEDIG, K.; et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. **The Journal of Pediatrics**, v. 119, n. 3, p. 417–423, 1991.

CANADIAN PAEDIATRIC SOCIETY. Guidelines for detection , management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm. **Paediatr Child Health** , v. 12, n. 5, p. 401 - 407, 2007.

BENNADELLO, F.; CURCIARELLO, G. Survey on the prevention and incidence of haemolytic disease of the newborn in Italy. **Blood Transfusion**, v. 11, n. 4, p. 518–527, 2013.

BHAT, R. Y.; KUMAR, P. C. G. Sixth hour transcutaneous bilirubin predicting significant hyperbilirubinemia in ABO incompatible neonates. **World J Pediatr**, v. 10, n. 2, p. 182–185, 2014.

BHAT, Y. R.; KUMAR, C. G. Morbidity of ABO haemolytic disease in the newborn. **Paediatr Int Child Health.**, v. 32, n. 2, p. 93–96, 2012.

BHUTANI, V. K.; JOHNSON, L.; SIVIERI, E. M. Predictive Ability of a Predischage Hour-specific Serum Bilirubin for and Near-term Newborns. **Pediatrics**, v. 103, n. 1, p. 6–14, 1999.

BHUTANI, V. K.; GOURLEY, G. R.; ADLER, S.; et al. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischage newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. **Pediatrics**, v. 106, n. 2, p. 1 -9, 2000.

BHUTANI, V. K. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. **Pediatrics**, v. 128, n. 4, p. 1046–1052, 2011.

BHUTANI, V. K.; SRINIVAS, S.; CUADRADO, M. E. C.; et al. Identification of neonatal hemolysis: an approach to pre-discharge management of neonatal hyperbilirubinemia. **Acta Paediatrica**, v. 105, p. 189–194, 2016.

BOSSCHAART, N.; KOK, J. H.; NEWSUM, A. M.; et al. Limitations and Opportunities of Transcutaneous Bilirubin Measurements. **Pediatrics**, v. 129, n. 4, p. 689–694, 2012.

CHAWLA, D.; JAIN, S.; KAUR, G.; SINHMAR, V.; GUGLANI, V. Accuracy of transcutaneous bilirubin measurement in preterm low-birth-weight neonates. **Eur J Pediatr**, v. 173, n. 2, p. 173–179, 2014.

CHEN, Y. J.; YEH, T. F.; CHEN, C. M. Effect of breast-feeding frequency on hyperbilirubinemia in breast-fed term neonate. **Paediatr Int**, v. 57, n. 6, p. 1121–1125, 2015.

CHRISTENSEN, R. D.; YAISH, H. M.; LEMONS, R. S. Neonatal hemolytic jaundice:

Morphologic features of erythrocytes that will help you diagnose the underlying condition. **Neonatology**, v. 105, n. 4, p. 243–249, 2014.

CONCEIÇÃO, C. M.; DORNAUS, M. F. P. S.; PORTELLA, M. A.; DEUTSCH, A. D.; REBELLO, C. M. Influência do local de avaliação na mensuração da IG. **Einstein**, v. 12, n. 1, p. 11–15, 2014.

CUNNINGHAM, A. D.; HWANG, S.; MOCHLY-ROSEN, D. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and the Need for a Novel Treatment to Prevent Kernicterus. **Clin Perinatol**, v. 43, n. 2, p. 341–354, 2016.

DAVIDSON, L.; MERRIT, K.; WEECH, A. Hyperbilirubinemia in the newborn. **Am J Dis Child**, v. 61, p. 958–80, 1941.

DONNEBORG, M. L.; KNUDSEN, K. B.; EBBESEN, F. Effect of infants' position on serum bilirubin level during conventional phototherapy. **Acta Paediatrica**, v. 99, n. 8, p. 1131–1134, 2010.

DONZELLI, G.; PRATESI, S. Transcutaneous Bilirubinometry in Healthy Preterm Newborns. **Clinical Biochemistry**, v. 33, n. 6, p. 505–508, 2000.

DRÄGER. **Sample Usage Protocol Jaundice Meter JM-105**. Germany: Dräger, 2015. Disponível em < <https://www.draeger.com/Library/Content/jm-105-sample-usage-ifu-9071391-ca.pdf> > Acesso em: 05/05/2017.

DRAQUE, C. M.; SANUDO, A.; PERES, C. A.; ALMEIDA, M. F. B. Transcutaneous Bilirubin in Exclusively Breastfed Healthy Term Newborns Up to 12 Days of Life. **Pediatrics**, v. 128, n. 3, p. e565–e571, 2011.

DRAQUE, C. M.; ALMEIDA, M. F. B. ICTERÍCIA DO RECÉM-NASCIDO: O QUE HÁ DE NOVO. In: Procianoy, R. S.; Leone, C. R. organizadores. **PRORN Programa de Atualização em Neonatologia**. Ciclo 13. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2015. p.29–58.

ENGLE, W. D.; JACKSON, G. L.; ENGLE, N. G. Transcutaneous bilirubinometry. **Seminars in Perinatology**, v. 38, n. 7, p. 438–451, 2014.

FASANO, R. M. Hemolytic disease of the fetus and newborn in the molecular era. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 21, n. 1, p. 28–34, 2016.

FENTON, T. R.; KIM, J. H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. **BMC Pediatrics**, v. 13, p. 1 - 13, 2013.

FERREIRA, D.; OLIVEIRA, A.; FREITAS, A. Applying data mining techniques to improve diagnosis in neonatal jaundice. **BMC Medical Informatics and Decision Making**, v. 12, p. 1–6, 2012.

GOORIN, A. M. Polycythemia. In: CLOHERTY, J. P.; EIEHENWALD, E. C.; STARK, A. R. (Orgs.). **Manual de Neonatologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 407–411.

GOSSET, I. H. A Perspex Icterometer for Neonates. **The Lancet**, v.9, p. 87–88, 1960.

GOTINK, M. J.; BENDERS, M. J.; LAVRIJSEN, S. W.; et al. Severe neonatal hyperbilirubinemia in the netherlands. **Neonatology**, v. 104, n. 2, p. 137–142, 2013.

GRABENHENRICH, J.; GRABENHENRICH, L.; BÜHRER, C.; BERNIS, M. Transcutaneous bilirubin after phototherapy in term and preterm infants. **Pediatrics**, v. 134, n. 5, p. e1324–1329, 2014.

GROHMANN, K.; ROSER, M.; ROLINSKI, B.; et al. Bilirubin Measurement for Neonates : Comparison of 9 Frequently Used Methods. **Pediatrics**, v. 117, n. 4, p. 1174 – 1183, 2006.

HANSEN, T. W. R. Pioneers in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus. **Pediatrics**, v. 106, n. 2, p. 1 -7, 2000.

JACKSON, G. L.; SAUMUR, M.; CHANDWANI, V.; ENGLE, W. D. Evaluation of Early Transcutaneous Bilirubinometry to Predict Subsequent Hyperbilirubinemia in Neonates Admitted to a Well-Baby Nursery. **American Journal of Perinatology**, v. 1, n. 212, p. 944–951, 2014.

JACQUES, S. L.; SAIDI, I.; LADNER, A.; OELBERG, D. Developing an optical fiber reflectance spectrometer to monitor bilirubinemia in neonates. **SPIE**, v. 2975, p. 115–124, 1997.

JENKE, A. Transcutaneous Bilirubinometry for Preterm Infants - Are There More Things to Consider? **Journal of Pediatrics**, v. 168, p. 6–7, 2016.

JONES, D. F.; McREA, A. R.; KNOWLES, J. D.; et al. A Prospective Comparison of Transcutaneous and Serum Bilirubin Within Brief Time Intervals. **Clinical Pediatrics**, p. 1–5, 2017.

JUSTER-REICHER, A; FLIDEL-RIMON, O.; ROZIN, I.; SHINWELL, E. Correlation of Transcutaneous Bilirubinometry (TcB) and Total Serum Bilirubin (TsB) levels after phototherapy. **J Matern Fetal Neonatal Med**, p. 1–3, 2014.

KAPLAN, M.; BROMIKER, R.; HAMMERMAN, C. Severe neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus: Are these still problems in the third millennium? **Neonatology**, v. 100, n. 4, p. 354–362, 2011.

KAPLAN, M.; HAMMERMAN, C. Transcutaneous Bilirubinometry: taking the guesswork out of jaundice assessment. In: DE LUCA, D., G; ENGLE, W.; JACKSON, G. (Org.); **Transcutaneous Bilirubinometry**. 1st ed. New York: Nova Science Publishers, 2013. p.1–4.

KAZMIERCZAK, S. C.; ROBERTSON, A. F.; CATROU, P. G.; BRILEY, K. P.; KREAMER, B. L.; GOURLEY, G. R. Direct Spectrophotometric Method for Measurement of Bilirubin in Newborns: Comparison with HPLC and an Automated Diazo Method. **Clin Chem**, n. 48, p. 1096–1097, 2002.

KEIR, A.; AGPALO, M.; LIEBERMAN, L.; CALLUM, J. How to use: the direct antiglobulin test in newborns. **Arch Dis Child Educ Pract Ed**, v. 100, n. 4, p. 198–203, 2015.

KEREN, R.; LUAN, X.; FRIEDMAN, S.; et al. A Comparison of Alternative Risk-Assessment Strategies for Predicting Significant Neonatal Hyperbilirubinemia in Term and Near-Term Infants. **Pediatrics**, v. 121, n. 1, p. e170–e179, 2008.

KIRK, J. M. Neonatal jaundice: a critical review of the role and practice of bilirubin analysis. **Ann Clin Biochem** 2008, v. 45, p. 452–462, 2008.

KITSOMMART, R.; YANGTHARA, B.; WUTTHIGATE, P.; PAES, B. Accuracy of transcutaneous bilirubin measured by the BiliCare™ device in late preterm and term neonates. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, p. 1–20, 2016.

KRAMER, L. I. Advancement of Dermal Icterus in the Jaundiced Newborn. , v. 118, p. 454–458, 1969.

KURHADE, K.; PURANDARE, S. Twenty-four hours' transcutaneous bilirubin as a predictor of subsequent 3rd day neonatal hyperbilirubinemia. **Journal of Clinical Neonatology**, v. 6, n. 1, p. 6, 2017.

KURNIANTO, A.; BERMAWI, H.; RAMADANTI, A.; BAHAR, E. Transcutaneous bilirubinometry to estimate total serum bilirubin in neonatal jaundice. **Paediatrica Indonesiana**, v. 57, n. 1, p. 8–11, 2017.

KUROKAWA, D.; NAKAMURA, H.; YOKOTA, T.; et al. Screening for Hyperbilirubinemia in Japanese Very Low Birthweight Infants Using Transcutaneous Bilirubinometry. **Journal of Pediatrics**, v. 168, p. 77–81, 2016.

KUZNIEWICZ, M. W.; WICKREMASINGHE, A. C.; WU, Y. W.; et al. Incidence, etiology, and outcomes of hazardous hyperbilirubinemia in newborns. **Pediatrics**, v. 134, n. 3, p. 504–509, 2014.

LAI, Y. C.; YEW, Y. W. Neonatal Blue Light Phototherapy and Melanocytic Nevus Count in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. **Pediatric Dermatology**, v. 33, n. 1, p. 62 – 68, 2016.

LAMOLA, A. A.; BHUTANI, V. K.; WONG, R. J.; STEVENSON, D. K.; McDONAGH, A. F. The effect of hematocrit on the efficacy of phototherapy for neonatal jaundice. **Pediatric Research**, v. 74, n. 1, p. 54–60, 2013.

LAUER, B. J.; SPECTOR, N. D. Hyperbilirubinemia in the newborn. **Pediatrics in review**, v. 32, n. 8, p. 341–349, 2011.

LEITE, M. G.; GRANATO, V. D. A.; FACCHINI, F. P.; MARBA, S. T. M. Comparison of transcutaneous and plasma bilirubin measurement. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 3, p. 283–286, 2007.

LIU H, LIU W, TANG X, W. T. Association between G6PD deficiency and

hyperbilirubinemia in neonates: a meta-analysis. **Pediatr Hematol Oncol**, v. 32, n. 2, p. 92–8, 2015.

LO, S. F.; DOUMAS, B. T. The Status of Bilirubin Measurements in U.S. Laboratories: Why Is Accuracy Elusive? **Seminars in Perinatology**, v. 35, n. 3, p. 141–147, 2011.

DE LUCA, D.; ENGLE, W. D. Devices for non-invasive measurement of bilirubin. In: De LUCA, D.; ENGLE, W.; JACKSON, G.L. (Orgs.). **Transcutaneous Bilirubinometry**. 1st ed. New York: Nova Biomedical, 2013. p.19–36.

DE LUCA, D.; MALKO, A. V; CELADA, R. M. A.; LAGUNA, R. L.; ENGLE, W. D. Physics and biology of transcutaneous bilirubin assay. In: De LUCA, D.; ENGLE, W. D.; JACKSON, G.L. (Orgs.). **Transcutaneous Bilirubinometry**. 1st ed. New York: Nova Biomedical, 2013. p.5–18.

DE LUCA, D.; ROMAGNOLI, C.; TIBERI, E.; ZUPPA, A. A.; ZECCA, E. Skin bilirubin nomogram for the first 96 h of life in a European normal healthy newborn population, obtained with multiwavelength transcutaneous bilirubinometry. **Acta Paediatrica**, v. 97, n. 2, p. 146–150, 2008.

MADSEN, L. P.; RASMUSSEN, M.; BJERREGAARD, L.; NOHR, S.; EBBESEN, F. Impact of blood sampling in very preterm infants. **Scand J Clin Lab Invest**, v. 60, p. 125 – 132, 2000.

MAHRAM, M.; OVEISI, S.; JABERI, N. Trans-cutaneous bilirubinometry versus serum bilirubin in neonatal jaundice. **Acta Medica Iranica**, v. 53, n. 12, p. 764–769, 2015.

MAISELS, M. J.; OSTREA, E. M.; TOUCH, S.; et al. Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. **Pediatrics**, v. 113, n. 6, p. 1628 - 1635, 2004.

MAISELS, M. J. Neonatal Jaundice. **Pediatrics in Review**, v. 27, n. 12, p. 443–454, 2006.

MAISELS, M. J.; KRING, E. Transcutaneous Bilirubin Levels in the First 96 Hours in a Normal Newborn Population of ≥ 35 Weeks' Gestation. **Pediatrics**, v. 117, n. 4, p. 1169–1173, 2006.

MAISELS, M. J. Icterícia. In: MACDONALD, M. G.; SESHIA, M. M. K.; MULLETT, M. D. (Orgs.). **Avery Neonatologia Fisiopatologia e Tratamento do Recém-Nascido**. 6º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. p.703–778.

MAISELS, M. J.; BHUTANI, V. K.; BOGEN, D.; et al. Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant >35 Weeks' Gestation: An Update With Clarifications. **Pediatrics**, v. 124, n. 4, p. 1193–1198, 2009.

MAISELS, M. J.; CLUNE, S.; COLEMAN, K.; et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. **Pediatrics**, v. 134, n. 2, p. 340–345, 2014.

MAISELS, M. J.; COFFEY, M. P.; GENDELMAN, B.; et al. Diagnosing Jaundice by Eye-Outpatient Assessment of Conjunctival Icterus in the Newborn. **J Pediatr**, v. 172, p. 212–214, 2016.

MANSOURI, M.; MAHMOODNEJAD, A.; SARVESTANI, R. T.; GHARIBI, F. A. Comparison between Transcutaneous Bilirubin (TcB) and Total Serum Bilirubin (TSB) Measurements in Term Neonates. **Int J Pediatr**, v. 3, n. 17, p. 633–641, 2015.

MAZUR, M. G.; MIHALKO-MUELLER, J.; CALLANS, H.; SELL, H. Reproducibility of noninvasive bilirubin measurements. **The American Journal of Maternal/Child Nursing**, v. 39, n. 4, p. 225–230, 2014.

McGILLIVRAY, A.; POLVERINO, J.; BADAWI, N.; EVANS, N. Prospective Surveillance of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia in Australia. **J Pediatr**, v. 168, p. 82–87, 2016.

MEZZACAPPA, M.; FACCHINI, F.; PINTO, A.; et al. Clinical and genetic risk factors for moderate hyperbilirubinemia in Brazilian newborn infants. **Journal of Perinatology**, v. 30, p. 819–826, 2010.

MINERVI, E. **Avaliação do BILIUFPR® – um analisador não invasivo de icterícia neonatal**, 2013. Tese (Doutorado no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente) Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Icterícia. In: BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. ATENÇÃO À SAÚDE DO RECÉM-NASCIDO: GUIA PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. p. 59 – 77.

MINISTÉRIO DA SAÚDE INFORMAÇÕES DE SAÚDE. Estatísticas vitais: óbitos infantis. In: DATASUS; 2015. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>>. Acesso em: 08/jun/2016.

MOEY, P. K. S. Transcutaneous bilirubin measurement to estimate serum bilirubin in neonates in a multi-ethnic cohort: a literature review. **Proceedings of Singapore Healthcare**, v. 26, n. 1, p. 42–57, 2017.

MOHAMED, I.; BLANCHARD, A. C.; DELVIN, E.; COUSINEAU, J.; CARCELLER, A. Plotting transcutaneous bilirubin measurements on specific transcutaneous nomogram results in better prediction of significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns: A pilot study. **Neonatology**, v. 105, n. 4, p. 306–311, 2014.

MORGAN, M. C.; KUMAR, G. S.; KAISER, S. V.; SEETHARAM, S.; RUEL, T. D. Implementation of a neonatal transcutaneous bilirubin screening programme in rural India. **Paediatrics and international child health**, v. 36, n. 2, p. 122–6, 2016.

MORIOKA, I.; NAKAMURA, H.; KODA, T.; et al. Current incidence of clinical kernicterus in preterm infants in Japan. **Pediatrics International**, v. 57, n. 3, p. 494–497, 2015.

- MORRIS, B. H.; OH, W.; TYSON, J. E.; et al. Aggressive vs. Conservative Phototherapy for Infants with Extremely Low Birth Weight. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 18, p. 1885–1896, 2008.
- MOYER, V. A.; AHN, C.; SNEED, S. Accuracy of Clinical Judgment in Neonatal Jaundice. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 154, p. 391–394, 2000.
- MREIHIL, K.; MADSEN, P.; NAKSTAD, B.; et al. Early formation of bilirubin isomers during phototherapy for neonatal jaundice: effects of single vs. double fluorescent lamps vs. photodiodes. **Pediatric research**, v. 78, n. 1, p. 56–62, 2015.
- MUCHOWSKI, K. E. Evaluation and treatment of Neonatal hyperbilirubinemia. **American Family Physician**, v. 89, n. 11, p. 873–878, 2014.
- MWANIKI, M. K.; ATIENO, M.; LAWN, J. E.; NEWTON, C. R. J. C. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: A systematic review. **The Lancet**, v. 379, p. 445–452, 2012.
- NAGAR, G.; VANDERMEER, B.; CAMPBELL, S.; KUMAR, M. Effect of phototherapy on the reliability of transcutaneous bilirubin devices in term and near-term infants: A systematic review and meta-analysis. **Neonatology**, v. 109, p. 203–212, 2016.
- NAGASAKA, M.; KIKUMA, T.; IWATANI, S.; et al. Transcutaneous bilirubin monitoring predicts unexplained late-onset hemolysis in a very low birthweight infant. **BMC Res Notes**, v. 9, n. 1, p. 1–5, 2016.
- NEOCLEOUS, C.; ADRAMERINA, A.; LIMNAIOS, S.; et al. A comparison between transcutaneous and total serum bilirubin in healthy-term greek neonates with clinical jaundice. **Prague medical report**, v. 115, n. 1-2, p. 33–42, 2014.
- NEWMAN, T. B.; WICKREMASINGHE, A. C.; WALSH, E. M.; et al. Retrospective Cohort Study of Phototherapy and Childhood Cancer in Northern California. **Pediatrics**, v. 137, n. 6, p. 1-10, 2016.
- NICE. Jaundice in newborn babies under 28 days. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg98>, 2010. Acesso em: 15/7/2016.
- OLUSANYA, B. O.; OGUNLESI, T. A.; SLUSHER, T. M. Why is kernicterus still a major cause of death and disability in low-income and middle-income countries?. **Arch Dis Child**, v. 99, n. 12, p. 1117–1121, 2014.
- OLUSANYA, B. O.; OSIBANJO, F. B.; SLUSHER, T. M. Risk factors for severe neonatal hyperbilirubinemia in low and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 10, n. 2, p. 1–16, 2015.
- ORTH, J. Ueber das Vorkommen von Bilirubinkrystallen bei neugeborenen Kindern. **Virchows Arch Pathol Anat**, v. 63, p. 447–462, 1875.
- PEETERS, B.; GEERTS, I.; VAN MULLEM, M.; et al. Post-test probability for neonatal hyperbilirubinemia based on umbilical cord blood bilirubin, direct

antiglobulin test, and ABO compatibility results. **Eur J Pediatr**, v. 175, n. 5, p. 651–657, 2016.

PENDSE, A.; JASANI, B.; NANAVATI, R.; KABRA, N. Comparison of Transcutaneous Bilirubin Measurement With Total Serum Bilirubin Levels in Preterm Neonates Receiving Phototherapy. **Indian Pediatrics**, v. 54, n. 15, p. 641 – 643, 2017.

POVALUK, P.; SHWETZ, E. A.; KLIEMANN, R. Estudo comparativo entre a medida plasmática e transcutânea de bilirrubina em recém-nascidos. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 29, n. 1, p. 6–12, 2011.

PRATESI, S.; BONI, L.; TOFANI, L.; et al. Comparison of the transcutaneous bilirubinometers BiliCare and Minolta JM-103 in late preterm and term neonates. **The J Matern Fetal Neonatal Med**, p. 1–5, 2015.

PURCELL, N.; BEEBY, P. J. The influence of skin temperature and skin perfusion on the cephalocaudal progression of jaundice in newborns. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 45, n. 10, p. 582–586, 2009.

QUIST, F. K.; BAPAT, R.; KUCH-KUNICH, H. K.; et al. Clinical utility of transcutaneous bilirubinometer (TcB) in very low birth weight (VLBW) infants. **J. Perinat. Med**, p. 1–7, 2016.

RADFAR, M.; HASHEMIEH, M.; SHIRVANI, F.; MADANI, R. Transcutaneous Bilirubinometry in Preterm and Term Newborn Infants before and during Phototherapy. **Arch Iran Med**, v. 19, n. 5, p. 323–328, 2016.

RAIMONDI, F.; LAMA, S.; LANDOLFO, F.; et al. Measuring transcutaneous bilirubin: a comparative analysis of three devices on a multiracial population. **BMC Pediatrics**, v. 12, n. 1, p. 70, 2012.

RANDEBERG, L. L.; ROLL, E. B.; NILSEN, L. T. N.; CHRISTENSEN, T.; SVAASAND, L. O. In vivo spectroscopy of jaundiced newborn skin reveals more than a bilirubin index. **Acta Paediatrica**, v. 94, p. 65–71, 2005.

RATAJ, J.; KORNACKA, M.; KORMN, E. Usefulness of measuring bilirubin levels in cord blood for predicting hyperbilirubinemia in newborns. **Ginekol Pol**, v. 65, p. 276–280, 1994.

RODRÍGUEZ-CAPOTE, K.; KIM, K.; PAES, B.; TURNER, D.; GREY, V. Clinical implication of the difference between transcutaneous bilirubinometry and total serum bilirubin for the classification of newborns at risk of hyperbilirubinemia. **Clinical Biochemistry**, v. 42, n. 3, p. 176–179, 2009.

ROMAGNOLI, C.; BARONE, G.; PRATESI, S.; et al. Italian guidelines for management and treatment of hyperbilirubinaemia of newborn infants ≥ 35 weeks' gestational age. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 40, p. 1 – 8, 2014.

ROMAGNOLI, C.; CATENAZZI, P.; BARONE, G.; et al. BiliCheck vs JM-103 in

identifying neonates not at risk of hyperbilirubinaemia. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 39, p. 1 – 6, 2013.

ROMAGNOLI, C.; TIBERI, E.; BARONE, G.; et al. Validation of transcutaneous bilirubin nomogram in identifying neonates not at risk of hyperbilirubinaemia: A prospective, observational, multicenter study. **Early Human Development**, v. 88, p. 51–55, 2012.

ROWNTREE, L.; BROWN, G. A tintometer for the analysis of the color of the skin. **Am J Med Sci**, v. 170, p. 341, 1925.

RUBALTELLI, F. F.; GOURLEY, G. R.; LOSKAMP, N.; et al. Transcutaneous Bilirubin Measurement : A Multicenter Evaluation of a New Device. **Pediatrics**, v. 107, n. 6, p. 1264–1271, 2001.

RYLANCE, S.; YAN, J.; MOLYNEUX, E. Can transcutaneous bilirubinometry safely guide phototherapy treatment of neonatal jaundice in Malawi? **Paediatrics and international child health**, v. 34, n. 2, p. 101–107, 2014.

SAMIEE-ZAFARGHANDY, S.; FEBEROVA, J.; WILLIAMS, K.; et al. Influence of skin colour on diagnostic accuracy of the jaundice meter JM 103 in newborns. **Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition**, v. 99, n. 6, p. 480–484, 2014.

SARICI, S. U.; KÖKLÜ, E.; BABACAN, O. Comparison of Two Transcutaneous Bilirubinometers in Term and. **Neonatal Network**, v. 33, n. 3, p. 138–142, 2014.

SCHMIDT, E. T.; WHEELER, C. A.; JACKSON, G. L.; et al. Evaluation of transcutaneous bilirubinometry in preterm neonates. **Journal of Perinatology**, v. 29, p. 564–569, 2009.

SGRO, M.; KANDASAMY, S.; SHAH, V.; OFNER, M.; CAMPBELL, D. Severe Neonatal Hyperbilirubinemia Decreased after the 2007 Canadian Guidelines. **Journal of Pediatrics**, v. 171, p. 43–47, 2016.

SHAPIRO, S. M. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 15, n. 3, p. 157–163, 2010.

SIMSEK, F. M.; NARTER, F.; ERGÜVEN, M. Comparison of transcutaneous and total serum Bilirubin measurement in Turkish newborns. **Turkish Journal of Pediatrics**, v. 56, n. 6, p. 612–617, 2014.

SINGH, S. K.; SINGH, S. N.; KUMAR, M.; et al. Etiology and clinical profile of neonates with pathological unconjugated hyperbilirubinemia with special reference to Rhesus (Rh) D, C, and E incompatibilities: A tertiary care center experience. **Clinical Epidemiology and Global Health**, v. 4, n. 2, p. 95–100, 2016.

SLUSHER, T. M.; ANGYO, I. A.; BODE-THOMAS, F.; et al. Transcutaneous Bilirubin Measurements and Serum Total Bilirubin Levels in Indigenous African Infants. **Pediatrics**, v. 113, n. 6, p. 1636–41, 2004.

SRINIVAS, G. L.; CUFF, C. D.; EBELING, M. D.; MCELLIGOTT, J. T. Transcutaneous bilirubinometry is a reliably conservative method of assessing neonatal jaundice. **J Matern Fetal Neonatal Med**, p. 1–5, 2015.

SZABO, P.; WOLF, M.; BUCHER, H. U.; et al. Detection of hyperbilirubinaemia in jaundiced full-term neonates by eye or by bilirubinometer? **Eur J Pediatr**, , n. 163, p. 722–727, 2004.

TATLI, M. M.; MINNET, C.; KOCYIGIT, A.; KARADAG, A. Phototherapy increases DNA damage in lymphocytes of hyperbilirubinemic neonates. **Mutation Research**, v. 654, n. 1, p. 93–95, 2008.

TAYLOR, J. A.; BURGOS, A. E.; FLAHERMAN, V.; et al. Utility of Decision Rules for Transcutaneous Bilirubin Measurements. **Pediatrics**, v. 137, n. 5, p. 1 – 8, 2016.

TORRES, S. M. A.; ESPINA, M. T. T.; ARAUJO, J. A. C.; CHOURIO, J. A. C. Utilidad diagnóstica del método de Kramer para la detección clínica de la hiperbilirrubinemia neonatal. **Invest Clin**, v. 53, n. 2, p. 148–156, 2012.

TRIDENTE, A.; DE LUCA, D. Efficacy of light-emitting diode versus other light sources for treatment of neonatal hyperbilirubinemia : a systematic review and meta-analysis. **Acta Paediatr**, v. 2, n. 4, p. 458–465, 2012.

TYSON, J. E.; PEDROZA, C.; LANGER, J.; et al. Does aggressive phototherapy increase mortality while decreasing profound impairment among the smallest and sickest newborns? **Journal of Perinatology**, v. 32, p. 667–684, 2012.

VREMAN, H. J.; WONG, R. J.; MURDOCK, J. R.; STEVENSON, D. K. Standardized bench method for evaluating the efficacy of phototherapy devices. **Acta Paediatr**, v. 97, p. 308–316, 2008.

WICKREMASINGHE, A. C.; KUZNIEWICZ, M. W.; GRIMES, B. A.; MCCULLOCH, C. E.; NEWMAN, T. B. Neonatal Phototherapy and Infantile Cancer. **Pediatrics**, v. 137, n. 6, p. e20151353, 2016.

WONG, R. J.; STEVENSON, D. K. Neonatal hemolysis and risk of bilirubin-induced neurologic dysfunction. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 20, n. 1, p. 26–30, 2015. Elsevier Ltd.

YAMANA, K.; MORIOKA, I.; KUROKAWA, D.; et al. Evaluation of BiliCare™ transcutaneous bilirubin device in Japanese newborns. **Pediatrics International**, p. 1–18, 2017.

YAMANOUCHI, I.; YAMAUCHI, Y.; IGARASHI, I. Transcutaneous bilirubinometry: preliminary studies of noninvasive transcutaneous bilirubin meter in the Okayama National Hospital. **Pediatrics**, v. 65, n. 2, p. 195, 1980.

YASER, A.; TOOKE, L. J.; RHODA, N. R. Interscapular site for transcutaneous bilirubin measurement in preterm infants: a better and safer screening site. **Journal**

of Perinatology, v. 34, n. 3, p. 209–212, 2014.

YU, Z. BIN; DONG, X. Y.; HAN, S. P.; et al. Transcutaneous bilirubin nomogram for predicting neonatal hyperbilirubinemia in healthy term and late-preterm Chinese infants. **Eur J Pediatr**, v. 170, n. 2, p. 185–191, 2011.

YU, Z. BIN; HAN, S. P.; CHEN, C. Bilirubin nomograms for identification of neonatal hyperbilirubinemia in healthy term and late-preterm infants: a systematic review and meta-analysis. **World J Pediatr**, v. 10, n. 3, p. 211–218, 2014.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – TCLE



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu Patrícia Povaluk, pesquisadora da UFPR, estou convidando o (a) Senhor (a) _____, responsável legal pelo RN _____, a autorizar seu (sua) filho (a) a participar do estudo intitulado **“Acurácia do *BiliUFPR* um analisador de bilirrubina transcutânea na avaliação da icterícia neonatal”**.

A icterícia (amarelão) ocorre na maioria dos recém-nascidos e geralmente apresenta evolução benigna, porém algumas vezes pode evoluir com complicações importantes quando não identificada e tratada adequadamente. A icterícia é avaliada através da dosagem de bilirrubina que normalmente é realizada através de exame de sangue. Existe também aparelhos denominados bilirrubinômetros que fazem a dosagem da bilirrubina na pele dos recém-nascidos (RN). Estes são aparelhos de triagem e atualmente de custo elevado.

Neste estudo, pretendemos testar um equipamento desenvolvido pela UFPR – o *BiliUFPR*, de menor custo que os bilirrubinômetros disponíveis atualmente, que poderá auxiliar no diagnóstico de icterícia neonatal, evitando a exposição de neonatos a exames de sangue desnecessários.

Caso você autorize a participação do seu bebê na pesquisa, quando o seu bebê tiver indicação clínica de avaliação da icterícia (amarelão), seja através da dosagem transcutânea da bilirrubina feita com o bilirrubinômetro Drager JM-105, aparelho utilizado na rotina deste serviço e/ou através da coleta de sangue para a dosagem sérica da bilirrubina, será feita simultaneamente a medida da icterícia na pele com o analisador de bilirrubina transcutânea *BiliUFPR*. As medidas serão realizadas encostando-se o aparelho na pele do bebê na região frontal (testa) e na região esternal (peito), anotando-se os valores de bilirrubina transcutânea visualizados no display do aparelho.

Não será coletada amostra de sangue exclusivamente para a realização do estudo. Esta será realizada somente quando o paciente tiver indicação clínica de fazê-la.

Não existem riscos conhecidos para o paciente na realização da medida da bilirrubina na pele. Os riscos relacionados à dosagem da bilirrubina no sangue são aqueles referentes à punção para a coleta de amostra de sangue como hematoma local, espoliação sanguínea, dor, infecção.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: validar o *BiliUFPR* como ferramenta rotineira na triagem e monitoração de recém-nascidos com icterícia, reduzir os custos com equipamentos, contribuir para diminuir as múltiplas coletas sanguíneas a que os recém-nascidos são expostos, principalmente durante sua internação em UTI neonatal, reduzindo assim os procedimentos dolorosos, a espoliação sanguínea e os riscos associados à coleta sanguínea. No entanto, nem sempre seu bebê será diretamente beneficiado com os resultados da pesquisa, mas sua inclusão no estudo poderá contribuir para o avanço científico.

A pesquisadora Patrícia Povaluk, médica, intensivista neonatal do HC-UFPR, telefone 33601825 ou celular 9742-8769 responsável por este estudo, poderá ser contatada na UTI neonatal do HC-UFPR, situado à Rua General Carneiro 181, para esclarecer eventuais dúvidas que o (a) Senhor (a) possa ter em relação ao estudo e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Se você tiver dúvidas sobre os direitos do (a) seu (sua) filho (a) como participante de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UFPR pelo Telefone 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.



A participação de seu (sua) filho (a) neste estudo é voluntária e se o (a) Senhor (a) não quiser mais que seu (sua) filho (a) faça parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção do atendimento e/ou tratamento de seu (sua) filho (a), que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas (orientadora Prof^a. Dr^a. Ana Lucia Figueiredo Sarquis, co-orientadora Prof^a. Dr^a Mônica Nunes Lima e profissionais responsáveis pelo aparelho. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a identidade de seu (sua) filho (a) seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, etc.) não são de sua responsabilidade e pela participação de seu (sua) filho (a) no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá o nome de seu (sua) filho (a), e sim um código.

Eu, _____, responsável legal pelo RN _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei autorizar a participação de meu (minha) filho(a). A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper a participação de meu (minha) filho (a) a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete o tratamento do meu (minha) filho (a).

Eu concordo voluntariamente em autorizar a participação do (a) meu (minha) filho (a) neste estudo.

(Nome e Assinatura do responsável legal pelo recém-nascido)

Local e data

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste representante legal para a participação neste estudo.

Patrícia Povaluk

Data:

APÊNDICE 2 – PROTOCOLO DE PESQUISA

PROTOCOLO DE PESQUISA

TÍTULO DA PESQUISA: “ACURÁCIA DO *BiliUFPR*® UM ANALISADOR DE BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA NA AVALIAÇÃO DA ICTERÍCIA NEONATAL”

Nome do paciente: _____

Número do atendimento (Prontuário): _____

Data de nascimento: ____/____/____

Horário do nascimento: _____

Idade gestacional (nascimento): _____

Idade gestacional corrigida: _____

Idade pós natal: _____

Classificação do RN: () PIG () AIG () GIG

Sexo: () M () F Idade materna: _____

Risco para fototerapia (especificar – sublinhar):

() ALTO (BT sérica ou transcutânea na zona de alto risco: acima do percentil 95, icterícia nas primeiras 24 horas de vida, incompatibilidade ABO ou Rh ou outra doença hemolítica conhecida (exemplo deficiência de G6PD), prematuridade, história de filho anterior submetido à fototerapia, céfalo-hematoma ou equimoses, asfixia perinatal.

() INTERMEDIÁRIO (BT sérica ou transcutânea na zona de risco intermediário: entre os percentis 40 e 95 antes da alta hospitalar, IG entre 37 e 38 semanas, macrossômico filho de mãe diabética, idade materna superior a 25 anos, irmão prévio com icterícia, sexo masculino).

() BAIXO: (BT sérica ou transcutânea na zona de baixo risco: abaixo do percentil 40, IG acima de 40 semanas, raça negra, alimentação exclusiva com fórmula láctea.

Medidas da bilirrubina transcutânea (*BiliUFPR*®)

Data: ____/____/____

Horário das medidas: _____

Peso de nascimento: _____

Peso atual: _____

Medidas da região frontal: _____ / _____ / _____

Medidas da região esternal: _____ / _____ / _____

Medida sérica

Horário da coleta: _____

BT: _____ BI: _____ BD _____

TS RN: _____ CD: _____

TS materno: _____

Fototerapia prévia:

() Sim

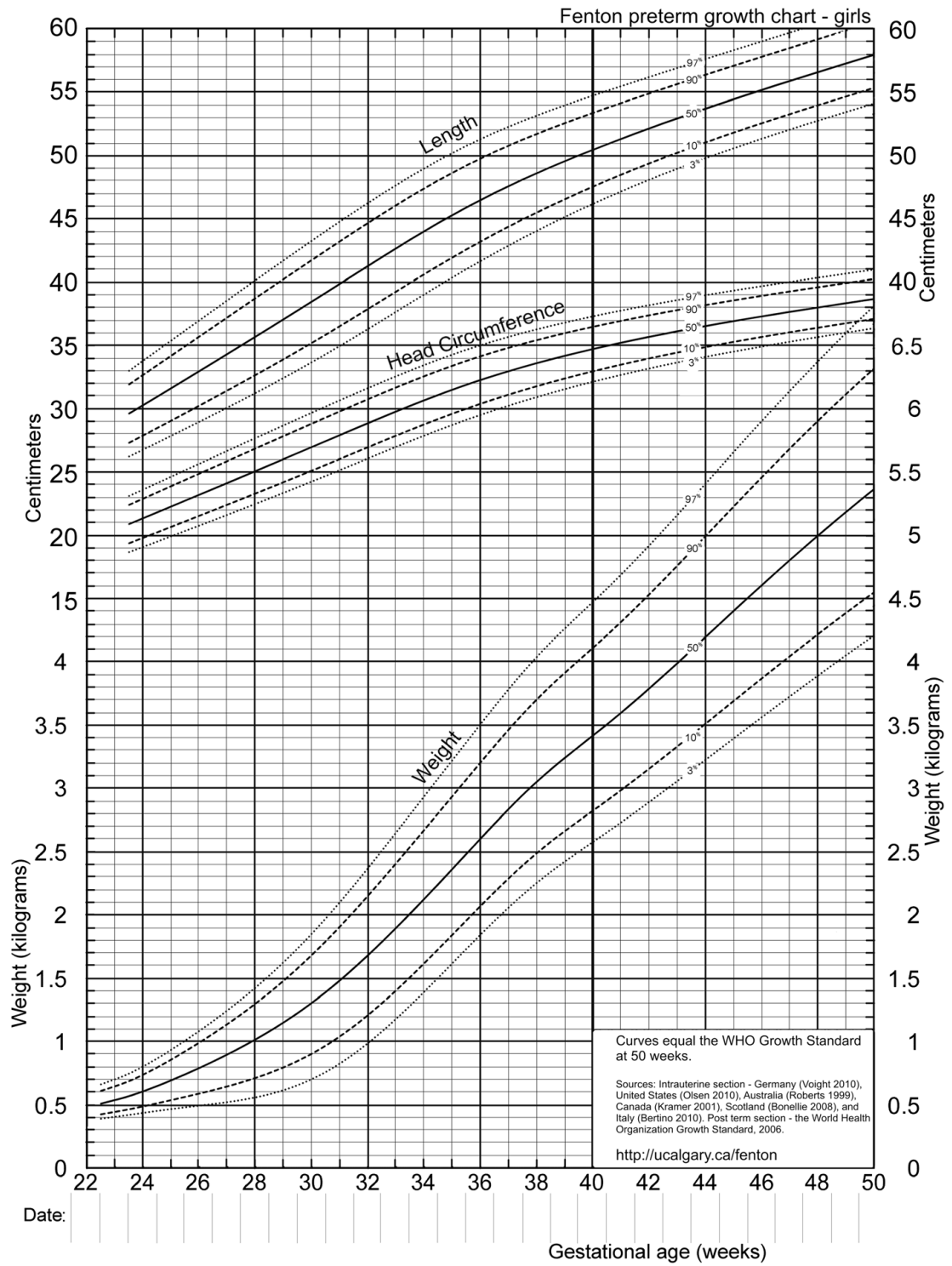
Data do término: ____/____/____

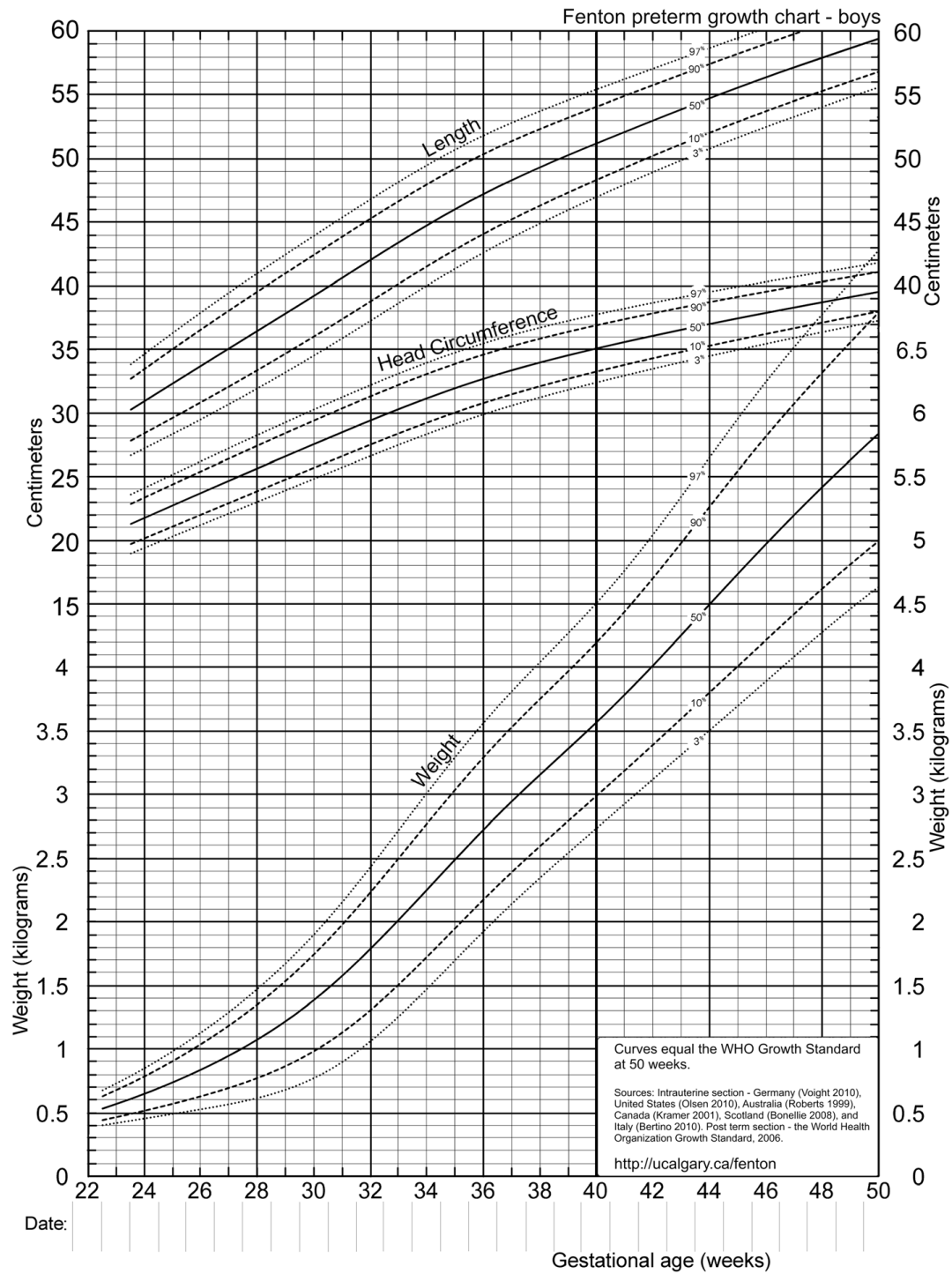
Horário do término: ____/ ____/ ____

() Não

ANEXOS

ANEXO 1 – CURVAS DE CRESCIMENTO DE FENTON (2013)

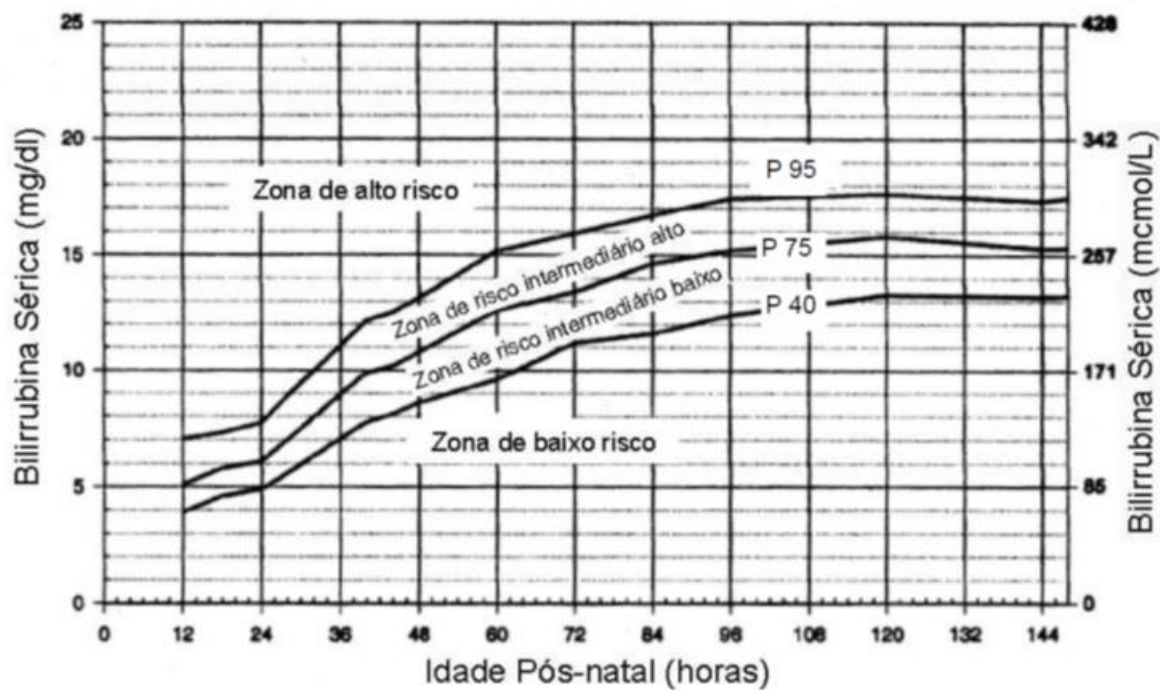




FONTE: Fenton; Kim (2013)

ANEXO 2 – NOMOGRAMA DE RISCO PARA HIPERBILIRRUBINEMIA

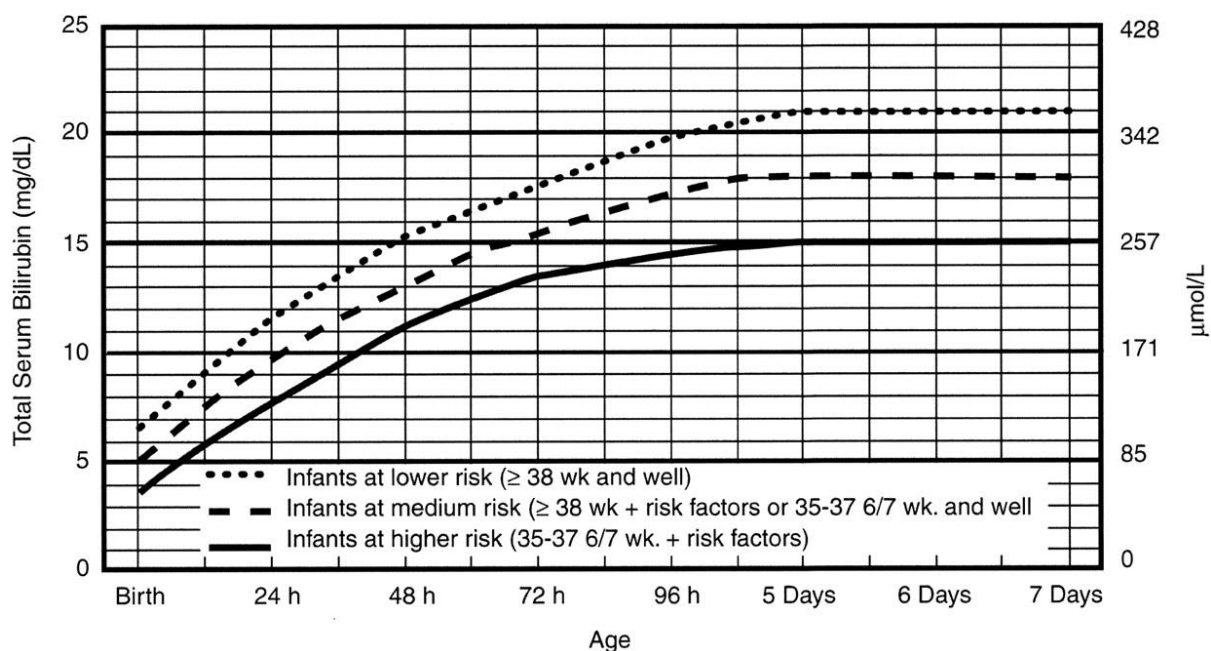
Nomograma de risco com os percentis 40, 75 e 95 de BT sérica segundo a idade pós-natal em horas, em RN ≥ 35 semanas e PN ≥ 2.000 g.



FONTE: Bhutani; V. K., Johnson; L. (1999)

ANEXO 3 – GUIDELINE PARA FOTOTERAPIA EM RN INTERNADOS ≥ 35 SEMANAS DE IDADE GESTACIONAL

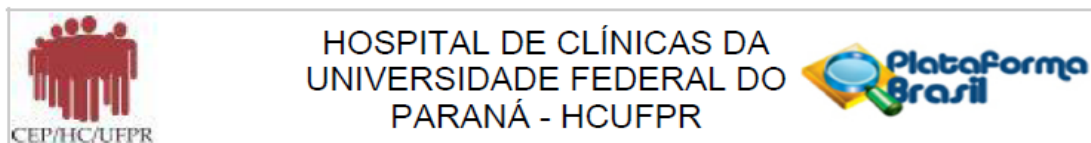
Nível de BT para indicação de fototerapia em RN internados ≥ 35 semanas de idade gestacional.



- Use total bilirubin. Do not subtract direct reacting or conjugated bilirubin.
- Risk factors = isoimmune hemolytic disease, G6PD deficiency, asphyxia, significant lethargy, temperature instability, sepsis, acidosis, or albumin < 3.0 g/dL (if measured)
- For well infants 35-37 6/7 wk can adjust TSB levels for intervention around the medium risk line. It is an option to intervene at lower TSB levels for infants closer to 35 wks and at higher TSB levels for those closer to 37 6/7 wk.
- It is an option to provide conventional phototherapy in hospital or at home at TSB levels 2-3 mg/dL (35-50mmol/L) below those shown but home phototherapy should not be used in any infant with risk factors.

FONTE: American Academy of Pediatrics (2004)

ANEXO 4 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ACURÁCIA DO BiliUFPR UM ANALISADOR DE BILIRRUBINA TRANSCUTÂNEA NA AVALIAÇÃO DA ICTERÍCIA NEONATAL.

Pesquisador: PATRICIA POVALUK

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 45050615.9.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.607.137

Apresentação do Projeto:

Ementa. Realizado 106 avaliações com baixa correlação entre o resultado obtido no BiliUFPR e a bilirrubina sérica. Por isso o aparelho BiliUFPR está passando por ajustes. Após, a concentração de bilirrubina será analisada também por outro aparelho, o Drager JM-105. Feito ajustes nos termos de consentimento.

Objetivo da Pesquisa:

Ementa. Adequação para ajuste do aparelho.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não haverá mudança da rotina da unidade, não havendo implicação de riscos adicionais.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ementa adequada, altera alguns pontos da pesquisa, atualiza o cronograma para execução da pesquisa.

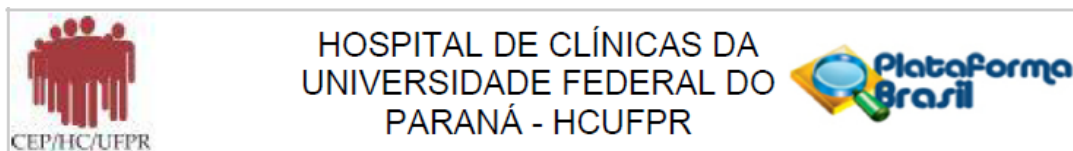
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento,

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.607.137

encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Ementa adequada e aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da Emenda. Devendo o pesquisador aguardar o parecer final da CONEP sobre o referido documento.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_741940 E2.pdf	17/06/2016 17:18:12		Aceito
Outros	Carta_Formal_ao_CEP.pdf	17/06/2016 16:49:18	PATRICIA POVALUK	Aceito
Cronograma	Cronograma_atualizado.pdf	17/06/2016 16:43:28	PATRICIA POVALUK	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	16/06/2016 23:14:36	PATRICIA POVALUK	Aceito
Outros	Carta_formal_para_CEP.pdf	18/02/2016 10:17:53	PATRICIA POVALUK	Aceito
Cronograma	cronograma_atualizado_para_CEP.pdf	18/02/2016 10:15:27	PATRICIA POVALUK	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	PROJETO DE MESTRADO BILIUFPR.pdf	14/08/2015 14:22:08		Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 1.607.137

Investigador	PROJETO DE MESTRADO BILIUFPR.pdf	14/08/2015 14:22:08		Aceito
Outros	CARTA FORMAL AO CEP.pdf	14/08/2015 14:21:46		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.pdf	08/07/2015 16:58:40		Aceito
Outros	Aprovação da pesquisa pelo Serviço de Neonatologia.pdf	08/07/2015 16:58:01		Aceito
Outros	Termo de compromisso dos pesquisadores.pdf	08/07/2015 16:54:39		Aceito
Outros	Carta formal ao CEP.pdf	08/07/2015 16:53:33		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto.pdf	02/05/2015 10:34:38		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto - Mestrado.docx	27/04/2015 20:25:32		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Descrição da Pesquisa.pdf	27/04/2015 20:24:00		Aceito
Outros	Anexo a Plataforma Brasil- modelo de instrumento a ser aplicado.pdf	27/04/2015 20:22:03		Aceito
Outros	Qualificação dos pesquisadores.pdf	27/04/2015 20:20:23		Aceito
Outros	Termo de responsabilidade com a pesquisa.pdf	27/04/2015 20:18:41		Aceito
Outros	Declaração de compromisso dos pesquisadores.pdf	27/04/2015 20:18:01		Aceito
Outros	Termo de compromisso para a utilização de dados de arquivos.pdf	27/04/2015 20:17:12		Aceito
Outros	Declaração de uso específico de material e ou dados.pdf	27/04/2015 20:16:35		Aceito
Outros	Declaração de tornar públicos os resultados.pdf	27/04/2015 20:16:01		Aceito
Outros	Termo de confidencialidade.pdf	27/04/2015 20:15:18		Aceito
Outros	Concordância da unidades e serviços envolvidos.pdf	27/04/2015 20:14:37		Aceito
Outros	Declaração do orientador do aluno.pdf	27/04/2015 20:14:13		Aceito
Outros	Carta de encaminhamento do pesquisador ao CEP.pdf	27/04/2015 20:13:36		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	Termo de consentimento livre e esclarecido.pdf	27/04/2015 20:11:59		Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 1.607.137

Ausência	Termo de consentimento livre e esclarecido.pdf	27/04/2015 20:11:59		Aceito
----------	--	------------------------	--	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 27 de Junho de 2016

Assinado por:
Renato Tambara Filho
(Coordenador)